ma 5–15% dzieci. U osób dorosłych częstość występowania tego zaburzenia wynosi 1–4% i maleje z wiekiem, wraz ze zmniejszaniem się ilości snu głębokiego. Zaostrzenia zaburzenia najczęściej przypadają na okresy intensywnej pracy lub nauki lub czas po narodzinach dziecka, kiedy to zwykle występują znaczne niedobory snu. Zaburzenie nasila również obecność stresu lub schorzeń, które zwiększają częstość wzbudzeń (*arousal*) w czasie snu. Jeśli takie wzbudzenie przypadnie na okres snu głębokiego, może nie powodować pełnego wybudzenia ze snu, lecz jedynie doprowadzić do epizodu somnambulizmu, w którym pacjent nadal pozostaje częściowo we śnie. Ustalenie rozpoznania somnambulizmu jest możliwe na podstawie dokładnie zebranego wywiadu. Różnicowania z napadami padaczkowymi dokonuje się na podstawie stwierdzenia, że obserwowane zaburzenia motoryczne nie są stereotypowe, ale polegają na wykonywaniu złożonych czynności ruchowych, opuszczaniu łóżka/sypialni itd. Oczy pacjenta zwykle są otwarte i możliwy jest powierzchowny kontakt z pacjentem. Pacjenci i ich rodziny negują występowanie drgawek, zanieczyszczenia się moczem lub kałem czy przygryzienia języka. Ataki występują głównie w pierwszej połowie nocy, najczęściej 60–120 minut po zaśnięciu, jeden lub maksymalnie dwa razy w nocy. Wywiad dotyczący występowania epizodów somnambulizmu w dzieciństwie jest dodatni. Leczenie somnambulizmu w większości przypadków ogranicza się do uspokojenia pacjenta/rodziny i oddziaływań behawioralnych. Pacjent powinien wydłużyć czas snu; celowe może być zaplanowanie drzemki w godzinach popołudniowych, która rozładuje potrzebę snu i sprawi, że sen nocny będzie mniej głęboki. Okna w sypialni powinny być zabezpieczone przez ich zamknięcie i zasunięcie ciężkiej kotary, którą trudno jest odsunąć. Podobnie należy zabezpieczyć drzwi, a z podłogi wokół łóżka usunąć przedmioty grożące przewróceniem się lub zranieniem. W rzadkich przypadkach, gdy epizody somnambulizmu są bardzo częste i związane są z notorycznymi próbami opuszczania sypialni lub współistnieją z lękami nocnymi, może być wskazane podawanie niskiej dawki (0,5–1 mg) klonazepamu, gdy pacjent sypia poza własną sypialnią. W przypadku współwystępowania epizodów somnambulizmu i lęków nocnych osoba, która doświadcza takiego ataku, gwałtownie wybiega z łóżka i biegnie w wybranym przez siebie kierunku. Jeśli dzieje się to we własnym domu, zwykle nie ma dużego zagrożenia. Jeśli jednak taki epizod zdarza się podczas wyjazdu lub w zmienionych warunkach noclegu (np. tam, gdzie zwykle pacjent napotkałby drzwi, znajduje się okno), ryzyko groźnego zranienia się jest istotnie większe. Opisywane są skuteczne próby leczenia za pomocą paroksetyny i sertraliny. Leczenie takie warto rozważyć u osób skarżących się na stany lękowe lub stan przewlekłego stresu oraz w sytuacji, w której w skalach oceny stanu psychicznego (np. w Inwentarzu Depresji Becka, Szpitalnej Skali Lęku i Depresji) stwierdza się podwyższone wartości. Leczenie lekami przeciwdepresyjnymi zmniejsza także częstość występowania epizodów parasomnii polegającej na jedzeniu w trakcie wybudzeń ze snu (SRED – *sleep related eating disorder*). Opisywano skuteczne działanie leku przeciwpadaczkowego – topiramatu – u pacjentów ze SRED. Zaburzenia odżywiania związane ze snem, które

są stanem nieświadomym, połączonym z niepamięcią epizodu i spożywaniem często dziwacznych, a nawet niejadalnych/niewłaściwie przygotowanych pokarmów, należy różnicować z nocnym jedzeniem (NED – *nocturnal eating disorder*). Nocne jedzenie jest czynnością wykonywaną świadomie. Spożywane pokarmy nie są dziwaczne, a rano zachowana jest pamięć epizodu jedzenia.

Epizody somnambulizmu należy różnicować ze złożonymi zaburzeniami zachowania w czasie snu (*complex sleep-related behaviors*), występującymi po przyjęciu leków nasennych. Są to stany zbliżone do parasomnii (somnambulizmu, wybudzeń z dezorientacją), które mogą dotyczyć nawet 4% pacjentów przyjmujących leki nasenne. Do wystąpienia tego typu zaburzeń predysponują: organiczne uszkodzenia mózgu, przyjmowanie leków nasennych w sytuacji ostrego stresu, złej higieny snu, w połączeniu z alkoholem, w okresie wytężonej pracy lub przy zmianie stref czasu (przypadki takie opisywano np. u biznesmenów w trakcie podróży służbowych). Jeśli nie ma pewności, że leki nasenne są dobrze tolerowane, nie powinny być przyjmowane poza miejscem zamieszkania.

Lęki nocne (*pavor nocturnus*) występują u około 3% dzieci między 4. a 12. rokiem życia. Zaburzenie to polega na wybudzaniu się ze snu głębokiego z głośnym krzykiem, dezorientacją, która może trwać od kilkunastu sekund do kilku minut. Dziecko w pełni uspokaja się i zasypia dopiero po kilkunastu minutach. Ataki lęków nocnych są przerażające głównie dla rodziców dziecka, samo dziecko nie cierpi z tego powodu, nie przeżywa tych ataków świadomie i rano ich nie pamięta. Postępowanie diagnostyczne polega na wykluczeniu padaczki. Następnie należy uspokoić rodziców przez wskazanie im, że zaburzenie to nie zagraża w żadnym stopniu dziecku i ustąpi samoistnie. Podobnie jak w somnambulizmie celowe jest wydłużenie czasu snu nocnego i zaplanowanie drzemki w ciągu dnia. U osób dorosłych lęki nocne często mylone są z doświadczanymi w nocy napadami paniki. Lęki nocne są parasomnią snu głębokiego, rano ich wystąpienie pokryte jest niepamięcią. Atak lęku panicznego w nocy poprzedzony jest wybudzeniem ze snu, a następnie jest świadomie przeżywany przez pacjenta.

Zaburzenia zachowania podczas snu REM (RBD – *REM sleep behaviour disorder*) są parasomnią typową dla pacjentów w wieku powyżej 50 lat. Częstość ich występowania w populacji ogólnej wynosi około 0,5%, w populacji osób po 60. roku życia – 2%, a w populacji osób po 70. roku życia – aż 6–9%. W trakcie snu REM pojawiają się marzenia senne. Aby nie były one odreagowywane, konieczne jest „odcięcie" OUN od mięśni, co dzieje się na poziomie jąder podkorowych i pnia mózgu. Procesy te nie funkcjonują prawidłowo u pacjentów z RBD. W związku z tym pojawiają się gwałtowne ruchy w obrębie łóżka. Pacjent miota się, szarpie, krzyczy, kopie nogami, próbuje łapać nieistniejące przedmioty czy osoby. Po obudzeniu się pacjenci relacjonują swoje żywe i barwne marzenie senne, które powodowało, że próbowali się bronić i uciekać. Zaburzenie występuje najczęściej w drugiej połowie nocy, kiedy wzrasta ilość snu REM.

Pojawienie się RBD zwykle o kilka lub kilkanaście lat wyprzedza pojawienie się procesu neurodegeneracyjnego, najczęściej choroby Parkinsona lub zespołów parkinsonowskich. Pacjenci z RBD nie powinni spać z innymi osobami w łóżku, ponieważ mogą wyrządzić im krzywdę. Ich łóżko powinno stać na środku pokoju i nie powinno mieć zagłówka ani podnóżka, tak aby przy próbach uderzania rękoma czy nogami pacjent nie doznał urazu ciała. Z zasięgu rąk pacjenta należy usunąć wszelkie przedmioty, którymi mógłby sobie nieświadomie zrobić krzywdę lub nimi rzucać. Do takich pacjentów nie należy podchodzić. Próby budzenia nie są celowe, ponieważ zaburzenia motoryczne ustępują wraz z końcem okresu snu REM i nie prowadzą do opuszczania łóżka. Poza padaczką u pacjentów z RBD należy wykluczyć zaburzenia oddychania podczas snu, które mogą predysponować do pojawienia się tego zaburzenia. Leczenie farmakologiczne, jeśli jest konieczne ze względu na znaczne nasilenie objawów, polega na podawaniu niskich dawek (0,5–1 mg) klonazepamu. Opisywano również skuteczne próby leczenia wysokimi (5–15 mg) dawkami melatoniny oraz lekami dopaminergicznymi (lewodopa, ropinirol, pramipeksol).

Koszmary senne o istotnym klinicznie nasileniu występują u 10–50% dzieci między 3. a 5. rokiem życia. Aż 75% z tych dzieci może pamiętać treść koszmarów sennych z okresu dzieciństwa, będąc już w wieku dorosłym. Około połowa pytanych o to osób dorosłych przyznaje, że czasem miewa koszmary senne. Szacunkowo 1% osób dorosłych cierpi z powodu koszmarów sennych pojawiających się co najmniej raz w tygodniu. Najważniejszą cechą odróżniającą koszmary senne od lęków nocnych jest przeżywanie w ich trakcie żywego, złożonego marzenia sennego, którego treść jest pamiętana po wybudzeniu. Koszmary senne są szczególnie częste u osób doświadczonych traumatycznym zdarzeniem. Ich przeżywanie stanowi jedno z kryteriów diagnostycznych zespołu stresu pourazowego (PTSD). Jeśli treść koszmarów sennych związana jest ze zdarzeniem traumatycznym, leczeniem z wyboru jest psychoterapia. W przypadkach koszmarów sennych, które występują rzadko, wystarczające są edukacja i uspokojenie pacjenta. Leki hamujące sen REM, np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (klomipramina) i selektywne inhibitory wychwytu serotoniny (fluoksetyna, paroksetyna, citalopram, sertralina, escitalopram), umożliwiają zwykle osiągnięcie tylko kilkutygodniowej poprawy. Zatem ich stosowanie powinno być połączone z interwencją psychoterapeutyczną.

10.6. ZABURZENIA RUCHOWE ZWIĄZANE ZE SNEM

Najczęstszym zaburzeniem ruchowym występującym podczas snu jest **zespół niespokojnych nóg** (RLS – *restless legs syndrome*). Jest to zaburzenie typowe dla okresu zasypiania. Zespół niespokojnych nóg występuje z częstością 5–8% w populacji osób dorosłych. W grupach ryzyka (osoby w wieku podeszłym, z anemią z niedoboru żelaza,

Tabela 10.6
Kryteria diagnostyczne zespołu niespokojnych nóg według Międzynarodowej Klasyfikacji Zaburzeń Snu (ISCD-3)

A. Przymus poruszania nogami, któremu towarzyszą lub który jest powodowany przez nieprzyjemne odczucia w nogach, prowadzące do uczucia dyskomfortu 1. Przymus poruszania się lub nieprzyjemne odczucia występują lub nasilają się w spoczynku lub w okresach braku aktywności, takich jak leżenie lub siedzenie 2. Przymus poruszania się lub nieprzyjemne odczucia częściowo lub całkowicie ustępują podczas poruszania się, np. podczas chodzenia lub rozciągania się, co najmniej tak długo, jak ruch jest wykonywany 3. Przymus poruszania się lub nieprzyjemne odczucia nasilają się lub występują tylko wieczorem i w nocy
B. Objawy nie występują wyłącznie jako objawy innych schorzeń somatycznych i nie są związane z nawykami behawioralnymi (np. kurczami nóg, bólami mięśni, niewydolnością krążenia żylnego, obrzękami kończyn, dyskomfortem związanym z pozycją ciała, zapaleniem i bólami stawów, nawykowym poruszaniem nogami)
C. Objawy powodują istotne cierpienie, zaburzenia snu, pogorszenie stanu psychicznego, funkcjonowania społecznego, szkolnego, zawodowego lub zaburzenia zachowania bądź negatywnie wpływają na inne obszary funkcjonowania

z niewydolnością nerek, kobiety w ciąży) częstość występowania RLS może sięgać kilkunastu lub nawet kilkudziesięciu procent. Diagnoza RLS jest diagnozą kliniczną i stawia się ją na podstawie kryteriów wymienionych w tabeli 10.6.

Pacjenci z RLS swoje dolegliwości najczęściej opisują jako pieczenie, mrowienie i cierpnięcie głęboko w łydkach, rzadziej w obrębie stóp lub ud. Odczucia te w większości przypadków nie są aż tak nasilone, aby pacjent nazywał je bólem, powodują one jednak na tyle silny dyskomfort, że nie pozwalają spokojnie leżeć i zasnąć. Towarzyszy im uczucie przymusu poruszania nogami. Nasilenie objawów RLS ma rytm okołodobowy. Objawy w dzień są dużo słabsze i pojawiają się tylko wtedy, gdy pacjent pozostaje długo w bezruchu, np. w kinie, samolocie czy pociągu. Za to wieczorem objawy się nasilają. Często spokojne leżenie w łóżku jest w ogóle niemożliwe, trzeba co pewien czas ruszać nogami lub wstać z łóżka. Przynosi to jednak ulgę tylko na kilka minut, potem objawy nawracają. Część pacjentów może odczuwać dyskomfort również w kończynach górnych. W drugiej połowie nocy objawy zwykle ustępują, pozwalając pacjentowi zasnąć na kilka godzin. Sen nie jest jednak w pełni wartościowy, ponieważ u ponad 90% pacjentów z RLS we śnie występują okresowe ruchy kończyn (PLMS – *periodic leg movements in sleep*). Polegają one na powtarzających się co 20–60 sekund ruchach nóg składających się z grzbietowego zgięcia stopy, a czasami zgięcia kolana. Prowadzą one do fragmentacji snu na skutek obecności wzbudzeń (*arousal*), a niekiedy również do pełnych wybudzeń ze snu. Pacjenci z RLS lub osoby z nimi śpiące w jednym łóżku najczęściej opisują PLMS jako kopnięcia przez sen.

U każdego pacjenta z objawami RLS należy wykonać badania diagnostyczne pozwalające na wykluczenie wtórnych postaci RLS, które najczęściej są wywoływane przez niedobór żelaza i magnezu, niewydolność nerek, polineuropatie oraz przyjmowanie leków lub substancji wywołujących lub nasilających objawy RLS. Niedobór żelaza i związana z nim anemia z niedoboru żelaza są najczęstszą przyczyną wtórnych postaci RLS. Niedoborem żelaza tłumaczy się również częste występowanie RLS u kobiet w ciąży. U każdego pacjenta z RLS należy oznaczyć we krwi nie tylko żelazo, lecz przede wszystkim ferrytynę, która informuje o tym, jak duża jest rezerwa żelaza zmagazynowanego w organizmie. Żelazo jest makroelementem występującym w dużych ilościach w neuronach wytwarzających dopaminę. Jest to neuroprzekaźnik, który odgrywa kluczową rolę w patogenezie RLS. Do leków, które mogą wywoływać RLS, należą leki przeciwpsychotyczne, lit, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, mianseryna i mirtazapina. Objawy RLS nasilają również substancje o działaniu stymulującym: kofeina, teofilina, teobromina i nikotyna.

Wykluczenie wtórnych postaci RLS upoważnia do rozpoznania idiopatycznej postaci RLS, którą stwierdza się u około 50% pacjentów z objawami RLS. Dla tej postaci RLS charakterystyczne jest pojawianie się objawów już w 20.–30. roku życia i ich stopniowe nasilanie się. Typowy wiek zgłoszenia się po pierwszą poradę lekarską to 40.–50. rok życia. Dla idiopatycznej postaci RLS typowy jest również dodatni wywiad rodzinny w kierunku RLS. We wtórnych postaciach RLS należy leczyć przede wszystkim schorzenia podstawowe. U pacjentów z anemią lub niedoborem żelaza oprócz stosowania diety bogatej w żelazo należy podawać żelazo w tabletkach. Należy dążyć do tego, aby stężenie żelaza i ferrytyny we krwi mieściło się w górnym przedziale wartości prawidłowych. Żelazo powinno być przyjmowane na czczo, na godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. Zalecane jest przyjmowanie łącznie z żelazem witaminy C, co zapewnia lepsze wchłanianie żelaza. W przypadku niedoboru magnezu należy również przyjmować preparaty zawierające magnez.

W idiopatycznej postaci RLS oraz w tych postaciach wtórnych RLS, w których leczenie schorzenia podstawowego nie przyniosło wystarczającej poprawy, należy rozważyć leczenie za pomocą leków dopaminergicznych. W Polsce najczęściej stosowane są lewodopa, ropinirol oraz pramipeksol. Leczenie powinien prowadzić neurolog lub poradnie leczenia zaburzeń snu. Co kilka miesięcy warto zmniejszyć dawkę leku, a nawet przerwać leczenie, ponieważ idiopatyczny RLS ma przebieg falujący. W pewnych okresach niezbędne może być podawanie wyższych dawek leków, w innych z kolei leczenie może w ogóle nie być konieczne. Należy podkreślić, że leczenie RLS jest leczeniem objawowym, tzn. łagodzi objawy choroby, ale nie umożliwia wyleczenia. Sama choroba nie prowadzi do uszkodzenia mózgu i do deficytów neurologicznych ani nie stanowi zagrożenia dla życia lub sprawności pacjenta. Jeśli dolegliwości mają niewielkie nasilenie, objawy nie przeszkadzają w życiu, pacjent się wysypia lub ma tylko nieznaczne zaburzenia snu, podawanie leków dopaminergicznych nie jest wskazane. W przypadku złej

odpowiedzi na leki dopaminergiczne lub działań ubocznych tych leków w leczeniu RLS można stosować niektóre leki przeciwpadaczkowe, np. gabapentynę lub pregabalinę. W ciężkich, opornych na leczenie postaciach RLS stosuje się niskie dawki leków opioidowych, np. kodeiny.

PIŚMIENNICTWO

1. American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications Version 2.1. 2014.
2. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, wyd. 3. American Academy of Sleep Medicine, Darien 2014.
3. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. American Psychiatric Association, Arlington 2013.
4. Avidan A.Y., Zee P.C. (red.). Podręcznik medycyny snu. MediPage, Warszawa 2007.
5. Berger H. Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. Arch. Psychiat. Nervenkr. 1929; 7: 529–570.
6. Pływaczewski R., Brzecka A., Bielicki P. i wsp. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS) u dorosłych. Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81: 221–258.
7. Skalski M. Zaburzenia snu w codziennej praktyce. Medical Tribune, Warszawa 2012.
8. Spielman A.J., Caruso L.S., Glovinsky P.B. A behavioral perspective on insomnia treatment. Psychiatr. Clin. North Am. 1987; 10: 541–553.
9. Szelenberger W. Standardy leczenia bezsenności Polskiego Towarzystwa Badań nad Snem. Sen. 2006; 6: A1–A10.
10. Szelenberger W. Zasady leczenia bezsenności 2011. Standardy Medyczne w Praktyce, 2011.
11. Wichniak A., Murawiec S., Jernajczyk W. Farmakologiczne leczenie bezsenności. Psychiatr. Pol. 2006; 40: 563–577.
12. Wierzbicka A., Wichniak A., Szatkowska E. i wsp. Różnicowanie narkolepsji z innymi hipersomniami na podstawie obrazu klinicznego i badań neurofizjologicznych. Sen. 2006; 6: 47–53.
13. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. World Health Organization, Geneva 1992.

ZABURZENIA PSYCHICZNE WYWOŁANE ORGANICZNYM USZKODZENIEM OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO (OTĘPIENIA, ORGANICZNE ZABURZENIA PSYCHICZNE)

Tomasz Sobów

11.1. WPROWADZENIE

W tym rozdziale omówiono dużą grupę zaburzeń psychicznych, których patogenezę wiąże się z uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego. Zaburzenia te najczęściej, choć w żadnym razie nie wyłącznie, dotyczą osób w wieku podeszłym. Wynikają one albo z chorób bezpośrednio uszkadzających ośrodkowy układ nerwowy (neurologicznych; jest to przedmiot zainteresowania neuropsychiatrii i neurologii behawioralnej), albo z chorób systemowych (pierwotnie spoza ośrodkowego układu nerwowego), które prowadzą wtórnie do uszkodzenia mózgu. Zaburzenia z tej grupy znajdują się w międzynarodowej klasyfikacji chorób (ICD-10) w kategorii „zaburzenia psychiczne organiczne, włącznie z zespołami objawowymi" i obejmują: otępienia, zaburzenia świadomości (określane przez autorów klasyfikacji zbiorczym terminem „majaczenie") oraz inne, „organiczne" zaburzenia psychiczne spowodowane uszkodzeniem lub dysfunkcją mózgu lub chorobą somatyczną. Ich wspólnym mianownikiem jest zakładana patogeneza, tzn. stwierdzenie, że ich wystąpienie jest następstwem choroby somatycznej, choroby mózgu lub choroby ogólnoustrojowej wpływającej na mózg. Takie podejście do tej grupy zaburzeń jest wyraźnym odstępstwem od generalnej logiki systemu klasyfikacji zaburzeń psychicznych, który opiera się raczej na symptomatologii niż zakładanej patogenezie opisywanych zaburzeń.

11.2. DEFINICJE

11.2.1. OTĘPIENIE

WHO w obowiązującej międzynarodowej klasyfikacji ICD-10 definiuje otępienie jako zespół objawów wywołany chorobą mózgu, zwykle przewlekłą lub o postępującym przebiegu, charakteryzujący się klinicznie licznymi zaburzeniami wyższych funkcji

korowych, takich jak pamięć, myślenie, orientacja, rozumienie, liczenie, zdolność do uczenia się, język i ocena. Ponadto zaburzeniom funkcji poznawczych często towarzyszą lub nawet je poprzedzają zaburzenia emocjonalne oraz zaburzenia zachowania i motywacji. Otępienie skutkuje znaczącym pogorszeniem codziennego funkcjonowania, zarówno w zakresie aktywności złożonych (finanse, korespondencja, rozrywka), jak i – w późniejszej fazie – podstawowych czynności życia codziennego (ubieranie się, higiena osobista, jedzenie). Nie można postawić diagnozy otępienia, jeśli wymienione powyżej objawy występują wyłącznie w trakcie zaburzeń świadomości, aczkolwiek sama obecność zaburzeń świadomości w przebiegu otępień jest powszechna i została ujęta przez autorów klasyfikacji w odrębnej kategorii diagnostycznej (majaczenie nałożone na otępienie). W najnowszej amerykańskiej klasyfikacji zaburzeń psychicznych (DSM-5) zrezygnowano z terminu „otępienie", zastępując je określeniem „duże zaburzenie neuropoznawcze". Główną przesłanką takiej zmiany była percypowana stygmatyzacja młodych osób otępiałych z powodów innych niż zwyrodnieniowe uszkodzenia mózgu (głównie choroby Alzheimera).

11.2.2. MAJACZENIE (ZABURZENIA ŚWIADOMOŚCI)

Majaczenie jest definiowane przez ekspertów WHO jako etiologicznie niespecyficzny organiczny zespół mózgowy charakteryzujący się jednoczesnym występowaniem zaburzeń przytomności i innych domen psychologicznych, takich jak uwaga, spostrzeganie, myślenie, pamięć, funkcje psychomotoryczne, emocje i rytm sen–czuwanie. Początek zaburzeń jest zwykle ostry (minuty, godziny) lub podostry (godziny, dni), a czas trwania i nasilenie objawów są niezwykle zmienne. Typowym zjawiskiem dla majaczenia są ponadto znaczne wahania stanu świadomości (zwłaszcza różnice między dniem a nocą, ale też fluktuacje w ciągu dnia). Nieleczone majaczenie jest stanem obarczonym wysokim wskaźnikiem śmiertelności, a ponadto długotrwałe majaczenie podwyższa ryzyko rozwoju otępienia oraz niesprawności w zakresie codziennego funkcjonowania. Rozpoznawanie i postępowanie w przypadku majaczenia jest omówione szerzej w rozdziale dotyczącym zaburzeń psychicznych w chorobach somatycznych.

11.2.3. ORGANICZNE ZABURZENIA PSYCHICZNE

Ta kategoria diagnostyczna obejmuje zróżnicowane klinicznie stany (obejmujące *de facto* wszystkie zespoły objawowe, np. depresyjne, psychotyczne, lękowe, zaburzenia osobowości), które są przyczynowo związane z zaburzeniami funkcji mózgu wynikającymi z pierwotnej choroby (lub uszkodzenia) mózgu, choroby systemowej wtórnie uszkadzającej mózg lub toksycznym działaniem na mózg substancji egzogennych (trucizn) bądź endogennych (np. hormonów). Nie można postawić rozpoznania organicznego zaburzenia psychicznego, jeśli obserwowane objawy są związane z majaczeniem, otępieniem

lub wynikają ze stosowania substancji psychoaktywnych, w tym alkoholu. Amerykańska klasyfikacja DSM-5 określa te zaburzenia precyzyjniejszym terminem „zaburzenia psychiczne wywołane chorobą mózgu lub ogólnoustrojową".

11.3. ROZPOZNAWANIE OTĘPIENIA (KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE)

Kluczowe dla rozpoznania otępienia (kryteria patrz tab. 11.1) jest stwierdzenie pogorszenia w zakresie funkcji poznawczych lub występowania objawów towarzyszących (zaburzeń zachowania, objawów psychotycznych) i wpływu istniejących zaburzeń na codzienne funkcjonowanie. Z tego powodu (oraz w związku z częstymi w przebiegu otępień zaburzeniami krytycyzmu wobec istniejących deficytów poznawczych) należy unikać stawiania diagnozy otępienia na podstawie jednorazowego badania i dążyć zawsze do uzyskania dodatkowych informacji od osób dobrze znających pacjenta (opiekunów) i będących w stanie ocenić jego funkcjonowanie oraz występujące w nim zmiany. Informacje od opiekunów są również przydatne do oceny dynamiki rozwoju zaburzeń poznawczych, co ma istotne znaczenie w różnicowaniu. Zaleca się ponadto niepoleganie wyłącznie na klinicznej ocenie chorego, lecz wykonanie przynajmniej orientacyjnej oceny funkcji poznawczych przy użyciu narzędzi psychometrycznych. W praktyce klinicznej można wykorzystać przesiewowe narzędzia, takie jak test Mini Mental State Exami-

Tabela 11.1
Kryteria diagnostyczne rozpoznania otępienia

KRYTERIUM	OPIS
Objawy kliniczne	1. Wymagane: zaburzenia wyższych czynności korowych, zwłaszcza pamięci, oraz co najmniej jednej innej domeny poznawczej, spośród takich, jak: myślenie, orientacja, rozumienie, liczenie, zdolność do uczenia się, język i ocena 2. Często obecne i oceniane dodatkowo: zaburzenia zachowania, zaburzenia emocjonalne i motywacyjne, objawy psychotyczne, zaburzenia aktywności psychoruchowej
Charakterystyczne cechy przebiegu	Otępienie jest następstwem choroby mózgu, zwykle przewlekłej lub o postępującym przebiegu; początek objawów może być powolny lub nagły, przebieg (zależnie od etiologii) powoli postępujący, podostry, skokowy lub nagły, jako następstwo jednorazowego uszkodzenia mózgu
Następstwa funkcjonalne	Konieczne: pogorszenie (w relacji pacjenta i opiekuna) w zakresie codziennego funkcjonowania; istotne obniżenie poziomu codziennego funkcjonowania chorego w relacji do jego poziomu przedchorobowego
Kryteria wykluczające	1. Objawy obecne wyłącznie w przebiegu majaczenia 2. Objawy obecne wyłącznie w fazie znacznie nasilonych objawów innego zaburzenia psychicznego, zwłaszcza depresji

nation (MMSE) czy test rysowania zegara (patrz dalej). Zalecane jest potwierdzenie istnienia deficytu i ocena jego nasilenia podczas badania wykonanego przez psychologa klinicznego lub, w uzasadnionych przypadkach, neuropsychologa.

11.3.1. ZBIERANIE WYWIADU W PRZYPADKU PODEJRZENIA OTĘPIENIA

Zasadą jest zbieranie wywiadu oddzielnie od opiekuna i chorego. Prawidłowo przeprowadzony wywiad pozwala na uzyskanie informacji dotyczących czasu trwania zaburzeń, ich początku, dynamiki rozwoju deficytów, obecności objawów towarzyszących, a często także możliwych przyczyn. Wiarygodność informacji z wywiadu zależy często od sposobu stawiania pytań. Wielu opiekunów, jeśli nie zada im się bardzo szczegółowych pytań, ma skłonność do lokalizowania początku zaburzeń w niedalekiej przeszłości (i wiązania ich ze zdarzeniami życiowymi, takimi jak śmierć współmałżonka, hospitalizacja) i przedstawiania ich jako niespodziewanych i szybko narastających oraz niezauważania, że w istocie trwają one od dawna. Aby tego uniknąć, należy pytać o konkretne objawy wczesnego otępienia (np. od kiedy pacjent ma trudności ze znajdowaniem właściwych słów, od kiedy zdarza się, że szuka przedmiotów w mieszkaniu, od kiedy zapomina o terminach itd.). Mamy wówczas szansę ustalenia rzeczywistego czasu trwania zaburzeń i tempa ich nasilania się. Bardzo ważny jest również wywiad ogólnolekarski, ponieważ informacje pochodzące z niego mogą wskazywać na potencjalnie odwracalne przyczyny zaburzeń funkcji poznawczych; istotne jest także dokonanie krytycznego przeglądu stosowanych przez chorego leków, zwłaszcza pod kątem ich ewentualnego wpływu na funkcje poznawcze. Ponadto ważne jest uzyskanie informacji dotyczących nadużywania leków i substancji psychoaktywnych (zwłaszcza alkoholu) oraz występowania zaburzeń psychicznych, przede wszystkim depresji.

Oceniając informacje z wywiadu, trzeba wziąć wreszcie pod uwagę także ich możliwą małą wiarygodność; dotyczy to szczególnie sytuacji, gdy osoba udzielająca wywiadu spotyka się z chorym rzadko, zwróciła uwagę na objawy dopiero w sytuacjach krytycznych (takich jak zagubienie się, zmiana miejsca pobytu, wypadki wywołane zaburzeniami oceny sytuacji) lub jest z nim/nią w przewlekłym konflikcie.

Wywiad od chorego należy z natury rzeczy traktować tylko jako dodatkowe źródło informacji, a przy ocenie uzyskanych od chorego informacji brać pod uwagę częsty brak krytycyzmu wobec istniejących deficytów w zakresie funkcji poznawczych.

11.3.2. OCENA KLINICZNA PACJENTA Z PODEJRZENIEM OTĘPIENIA

Badanie funkcji poznawczych jest tylko jednym z elementów klinicznej oceny chorego z podejrzeniem otępienia. Istotne jest przeprowadzenie bardzo starannego badania internistycznego, chorzy ci bowiem są często błędnie zdiagnozowani i leczeni (bardzo

powszechna jest zwłaszcza zbędna polipragmazja lub całkowity brak leczenia), a skuteczna interwencja w zakresie współistniejących zaburzeń somatycznych może znacznie poprawić ich funkcjonowanie. Badanie neurologiczne, choć konieczne, relatywnie rzadko przynosi klinicznie istotne informacje, zwłaszcza we wczesnych stadiach choroby. Stwierdzenie ogniskowych objawów neurologicznych, zespołu pozapiramidowego, ataksji, zaburzeń ruchów gałek ocznych czy objawów deliberacyjnych może być pomocne w diagnostyce różnicowej, szczególnie w przypadkach, gdy objawy szybko się nasilają. Badanie stanu psychicznego powinno być nakierowane na wykrycie zaburzeń mogących nasilać objawy lub wręcz być ich przyczyną; dotyczy to głównie objawów depresyjnych i lękowych (rzadziej psychotycznych) i ma największe znaczenie u chorych z niewielkiego stopnia deficytem funkcji poznawczych.

Ocena funkcji poznawczych musi zawierać takie elementy, jak badanie orientacji (co do czasu, miejsca, sytuacji i własnej osoby), funkcji językowych (ocena tempa, gramatyki i semantycznych aspektów języka), praksji, rozpoznawania (osób, przedmiotów) oraz, naturalnie, pamięci. Nie zaleca się polegania na klinicznym wrażeniu dotyczącym stopnia nasilenia objawów; wykonanie formalnych testów (patrz niżej) często wykazuje większe niż oceniano klinicznie deficyty.

11.3.3. TESTY OCENIAJĄCE NASILENIE ZABURZEŃ FUNKCJI POZNAWCZYCH. OCENA PSYCHOMETRYCZNA

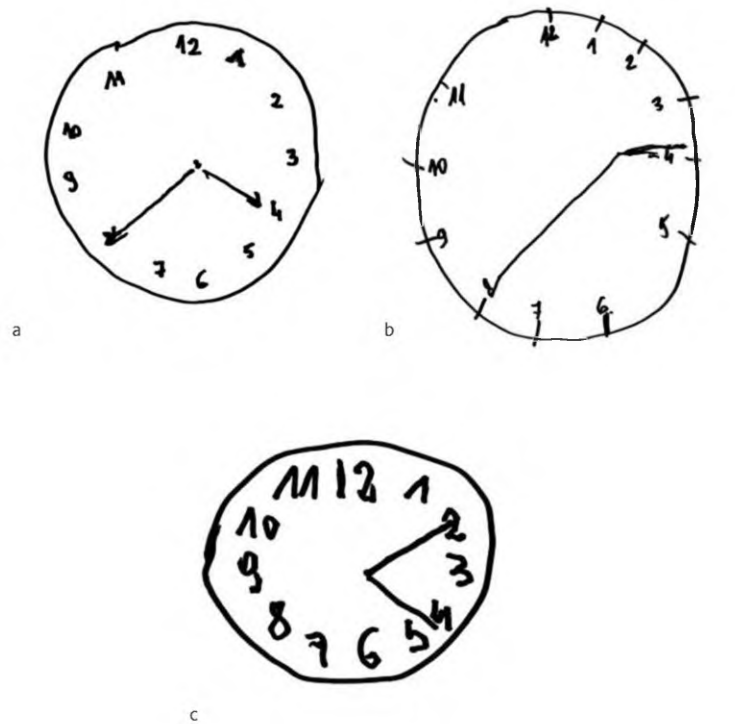
Stosuje się dwie grupy testów wspomagających kliniczną diagnostykę otępienia: testy przesiewowe, pozwalające na wstępną ocenę psychometryczną funkcji poznawczych i mające charakter narzędzi lekarskich niewymagających specjalnego szkolenia, oraz bardziej specjalistyczne narzędzia (stosowane głównie w psychologicznej ocenie chorych z podejrzeniem otępienia) mające na celu albo całkowitą ocenę nasilenia otępienia, albo ocenę specyficznych deficytów (testy neuropsychologiczne).

Spośród rekomendowanych **testów przesiewowych** warto wymienić Mini Mental State Examination (MMSE) i test rysowania zegara (TRZ).

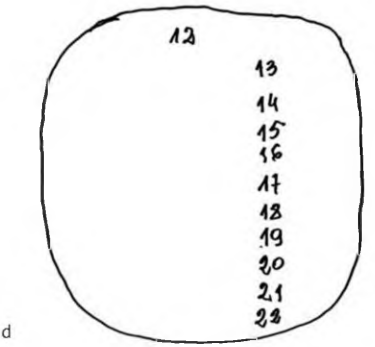
- **MMSE** [Folstein i wsp., 1975] pozwala na ocenę orientacji, zapamiętywania, uwagi, odtwarzania informacji, podstawowych funkcji językowych, wzrokowo-przestrzennych oraz rozumienia instrukcji (zarówno podanej słownie, jak i na piśmie) i praksji. Test ten w założeniu był przygotowany jako narzędzie przesiewowe i nie może być podstawą dla postawienia diagnozy otępienia. Wynik testu MMSE poniżej 25 punktów może wskazywać na otępienie, pamiętać jednak należy, aby nie interpretować go w oderwaniu od wywiadu i badania klinicznego oraz takich cech demograficznych, jak wiek, płeć i wykształcenie, które mogą wpływać na osiąganą liczbę punktów.
- **Test rysowania zegara** [Sunderland i wsp., 1989] polega na tym, że prosimy chorego o narysowanie na czystym arkuszu papieru tarczy zegara, zaznaczenie na niej godzin

oraz wskazówek, tak aby zegar pokazywał żądaną godzinę (najczęściej dziesięć po jedenastej); ocena może być jakościowa (czy godziny są poprawnie rozmieszczone na tarczy i czy zegar wskazuje żądaną godzinę) lub sformalizowana, ilościowa. Na rycinie 11.1 przedstawiono typowe przykłady niewłaściwego wykonania testu zegara.

Jako alternatywę dla obu wyżej wymienionych testów można zalecić wykonanie **Montrealskiego Testu do Oceny Funkcji Poznawczych** (MoCA – Montreal Cognitive Assessment) [Nasreddine i wsp., 2005]. Narzędzie to jest czulsze niż MMSE w wykrywa-



Rycina 11.1
Test zegara: a – prawidłowy rysunek zegara; b – niewielkiego stopnia trudności w rozmieszczeniu godzin, zaburzenia planowania; c – poprawne rozmieszczenie godzin, nieprawidłowe umieszczenie jednej wskazówki; sugeruje brak hamowania reakcji, zaburzenia planowania.



Rycina 11.1 cd.
Test zegara: d – znacznego stopnia dezorganizacja układu godzin (zaburzenia wzrokowo-przestrzenne); brak wskazówek (niezrozumienie drugiej części zadania).

niu otępienia o niewielkim nasileniu. Wynika to z umieszczenia w nim dodatkowych elementów (np. testu łączenia punktów do oceny wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej i zdolności przełączania się na zmienioną instrukcję, testu fluencji słownej, badania myślenia abstrakcyjnego) oraz inkorporowania testu rysowania zegara. Maksymalny możliwy wynik testu to 30 punktów, za prawidłowy uważa się wynik 26 i więcej punktów.

W celu **całkowitej oceny zaawansowania otępienia** (tabela 11.2) zaleca się wykorzystanie skal klinicznych pozwalających na podstawie obecności konkretnych objawów zaliczyć chorego do odpowiedniego stopnia nasilenia objawów. W przypadku choroby Alzheimera (AD), najczęstszej przyczyny otępień, pozwala to ponadto wskazać na etap choroby (przybliżony czas trwania). Całkowita ocena aktualnego nasilenia otępienia może mieć także znaczenie rokownicze. Najczęściej stosowaną skalą kliniczną jest **Global Deterioration Scale** (**GDS**), która pozwala także na ocenę progresji choroby. Innym narzędziem tego typu, wykorzystywanym jednak głównie w warunkach badań klinicznych, jest **Clinical Dementia Rating** (**CDR**).

Badanie neuropsychologiczne pozwala na szczegółową ocenę występujących u chorego deficytów funkcji poznawczych (pamięci, uczenia się, procesów językowych i wzrokowo-przestrzennych, myślenia/rozwiązywania problemów, uwagi dowolnej oraz tzw. funkcji wykonawczych, czyli procesów kontrolujących przebieg złożonych czynności poznawczych), z przybliżonym wskazaniem na lokalizację uszkodzeń. W jego wyniku uzyskuje się charakterystyczny dla danego pacjenta profil deficytów procesów poznawczych.

Tabela 11.2
Kliniczne stopnie nasilenia otępienia

STOPIEŃ NASILENIA OTĘPIENIA	TYPOWE OBJAWY	CZĘSTO SPOTYKANE OBJAWY TOWARZYSZĄCE (NEUROPSYCHIATRYCZNE)
Stopień lekki	1. Zaburzenia pamięci i innych procesów poznawczych ograniczające funkcjonowanie chorego w zakresie instrumentalnym (np. finanse, podróżowanie, korespondencja, sprawy urzędowe, organizowanie czasu wolnego) 2. Typowe objawy i skargi: zaburzenia pamięci epizodycznej, zapominanie o terminach, częste szukanie przedmiotów, trudności z aktualizacją słów, trudności z zapamiętaniem i przekazaniem informacji	1. Spadek ogólnej aktywności (apatia), zaprzestanie uprawiania hobby, wycofanie się z bardziej złożonych działań 2. Objawy depresyjne i lękowe 3. Drażliwość
Stopień umiarkowany	1. Zaburzenia pamięci i innych procesów poznawczych ograniczające funkcjonowanie chorego w zakresie podstawowym (codzienne czynności domowe, zakupy, przygotowywanie posiłków, sprzątanie, higiena osobista, dbałość o bezpieczeństwo swoje i innych); chory może wykonać wiele czynności, ale zwykle wymaga nadzoru 2. Typowe objawy i skargi: zaburzenia orientacji w terenie, zaburzenia orientacji co do czasu, lepiej zachowana pamięć zdarzeń dawnych (ekmnezja), zaburzenia rozpoznawania osób	1. Niepokój, pobudzenie lub nasilona apatia i bezczynność 2. Objawy psychotyczne, omamy (zwykle wzrokowe) i urojenia (najczęściej okradania i prześladowcze) 3. Zaburzenia snu, czasem odwrócenie cyklu sen–czuwanie 4. Stany dysforyczne i agresja
Stopień znaczny	Zaburzenia pamięci i innych procesów poznawczych uniemożliwiające samodzielne funkcjonowanie nawet na podstawowym poziomie; chory wymaga stałej opieki i nadzoru; w fazie głębokiej brak kontaktu z chorym, pogłębiające się trudności z przemieszczaniem się, mutyzm	1. Epizody zaburzeń świadomości 2. Agresja, pobudzenie psychoruchowe, zdezorganizowane aktywności ruchowe

W diagnostyce otępień badanie neuropsychologiczne ma znaczenie pomocnicze, szczególnie w różnicowaniu najpowszechniej występującej choroby Alzheimera od rzadszych chorób pierwotnie zwyrodnieniowych, takich jak otępienie z ciałami Lewy'ego (DLB) czy otępienie czołowo-skroniowe (FTD). Badanie neuropsychologiczne odgrywa ponadto istotną rolę w różnicowaniu bardzo wczesnych objawów otępienia od zmian w aktywności poznawczej występujących w wyniku fizjologicznego procesu starzenia się oraz w przebiegu innych zaburzeń psychicznych, zwłaszcza depresji. Przykładowymi testami zalecanymi do neuropsychologicznej oceny chorego są: **test fluencji słownej** (ocena procesów językowych i pamięci semantycznej), **Bostoński Test Nazywania** (ocena zdolności nazywania przedmiotów), **test uczenia się listy słów** (ocena procesu przy-

swajania informacji, swobodnego odtwarzania i rozpoznawania po odroczeniu) oraz **testy kopiowania figur** (ocena praksji konstrukcyjnej i gnozji wzrokowo-przestrzennej).

Uwaga! W żadnym przypadku nie wolno stawiać diagnozy otępienia wyłącznie na podstawie wyników badań psychometrycznych. W obecnym systemie diagnostycznym **diagnozę otępienia stawia lekarz**, a nie psycholog; ustalenie rozpoznania wymaga oceny wielu czynników, w tym wyników testów psychometrycznych.

11.3.4. ROLA INNYCH BADAŃ W DIAGNOSTYCE I RÓŻNICOWANIU OTĘPIEŃ

11.3.4.1. NEUROOBRAZOWANIE

Jako zasadę przyjmuje się konieczność wykonania badania obrazowego w każdym przypadku stwierdzonego klinicznie otępienia, a rekomendowanym badaniem jest tomografia komputerowa (TK). Głównym celem wykonania TK jest wykluczenie potencjalnie odwracalnych, a wymagających postępowania neurochirurgicznego przyczyn otępienia, takich jak guz mózgu (rozumiany klinicznie, zarówno nowotworowy, jak i nienowotworowy, np. krwiak podtwardówkowy) i wodogłowie normotensyjne (zespół Hakima-Adamsa). Drugoplanowym celem wykonania badania obrazowego jest ocena występowania zmian o charakterze naczyniowym; dokładniejszym niż TK badaniem jest w tym przypadku obrazowanie z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego (MRI). Przydatność innych technik neuroobrazowania, takich jak SPECT, czynnościowe MRI i PET, jest intensywnie badana w diagnostyce różnicowej otępień (patrz podrozdziały dotyczące poszczególnych typów otępień) [Bertelson i Ajtai, 2014].

Uwaga! W żadnym przypadku nie wolno stawiać rozpoznania otępienia wyłącznie na podstawie wyniku badania obrazowego (jest to błąd w sztuce!). Wyrwane z kontekstu klinicznego informacje dotyczące zmian strukturalnych („zanik mózgu", „poszerzenie układu komorowego", obecność „zmian naczyniopochodnych") lub funkcjonalnych (np. spadek wychwytu znacznika, zaburzenia przepływów mózgowych) działają jatropatogennie i są nie tylko przyczyną poważnych błędów diagnostycznych, lecz także niepotrzebnego cierpienia pacjenta i jego bliskich.

11.3.4.2. BADANIA LABORATORYJNE I INNE BADANIA DODATKOWE W DIAGNOSTYCE OTĘPIEŃ

Badania laboratoryjne mają znaczenie głównie w wykrywaniu potencjalnie odwracalnych przyczyn otępienia. Najpowszechniej akceptowana lista zalecanych badań obejmuje badanie morfologiczne krwi, badania biochemiczne służące ocenie funkcji wątroby i nerek, TSH (jako przesiew w kierunku zaburzeń funkcji tarczycy), oznaczenie stężenia witaminy B_{12} (ewentualnie kwasu foliowego) oraz badania serologiczne w kierunku neu-

roinfekcji, kiłowej i HIV. Ograniczone zastosowanie ma badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. W uzasadnionych przypadkach panel badań dodatkowych warto rozszerzyć o specyficzne badania w kierunku poszczególnych zaburzeń hormonalnych czy metabolicznych oraz, ewentualnie, o badanie toksykologiczne.

Celowość rutynowego wykonywania badania elektroencefalograficznego (EEG) jest kwestionowana przez większość badaczy. Inne neurofizjologiczne techniki badawcze (np. słuchowe i wzrokowe potencjały wywołane, magnetoencefalografia, mapping z użyciem przezczaszkowej stymulacji magnetycznej) mają obecnie, mimo obiecujących wyników badań, znaczenie wyłącznie eksperymentalne.

W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny rozwój biomarkerów biochemicznych, zwłaszcza oznaczanych w płynie mózgowo-rdzeniowym [Lewczuk i wsp., 2014]. Nie zostały one jednak wprowadzone jako rutynowe badania w żadnym istniejącym systemie diagnostycznym.

11.4. ETIOLOGIA OTĘPIEŃ

W literaturze opisano kilkadziesiąt różnych chorób mogących być przyczyną zaburzeń funkcji poznawczych i otępienia. Większość spośród nich występuje relatywnie rzadko i nie będzie dokładnie omówiona w tym rozdziale. Nie przeprowadzono do tej pory na świecie żadnego badania epidemiologicznego, które pozwoliłoby na jednoznaczne wypowiedzenie się co do przyczyn otępień. Najwięcej danych pochodzi z badań klinicznych, w których zwykle stosowano obarczone dużym błędem metody diagnostyczne i relatywnie rzadko dokonywano pośmiertnej weryfikacji rozpoznań. Wyniki tego typu badań wskazują na chorobę Alzheimera jako najczęstszą przyczynę otępień (35–70% przypadków). Innymi częstymi postaciami otępień w badaniach klinicznych są: otępienia naczyniopochodne (7–15%), otępienie z ciałami Lewy'ego (5–10%), otępienia czołowo-skroniowe (5–10%) oraz otępienia mieszane (5–15%). Z badań klinicznych wynika zwykle, że kilka procent otępień stanowią tzw. otępienia warunkowo odwracalne, w przypadku których postawienie odpowiednio wczesnej diagnozy i podjęcie właściwego postępowania może doprowadzić do ustąpienia objawów lub całkowitego zahamowania progresji choroby.

Drugim źródłem danych są analizy rozpoznań neuropatologicznych w tzw. bankach mózgów. Wyniki tego typu badań wskazują jednoznacznie na chorobę Alzheimera oraz otępienie mieszane (typu Alzheimera) jako na wiodące przyczyny otępień, stanowiące w niektórych badaniach łącznie nawet blisko 80% przypadków (badanie Nun Study). Innym często stwierdzanym otępieniem jest otępienie z ciałami Lewy'ego (do 20% przypadków). Otępienia czołowo-skroniowe w niektórych badaniach stanowią kilka procent wszystkich otępień, najczęściej u wyraźnie młodszych pacjentów. Natomiast wbrew po-

wszechnemu przekonaniu „czyste" otępienie naczyniopochodne (miażdżycowe lub typu choroby Binswangera) jest w seriach neuropatologicznych rzadkie i stanowi w większości badań poniżej 10% przypadków.

Za coraz częstszą (według niektórych badaczy nawet najczęstszą) postać otępienia uważa się ostatnio różne formy otępienia mieszanego, tzn. takiego, w którym zespół otępienny jest następstwem współwystępowania patologii pierwotnie zwyrodnieniowej (zwykle typu Alzheimera) i naczyniowej, ale także pozapalnej, toksycznej lub pourazowej.

11.5. EPIDEMIOLOGIA OTĘPIEŃ

Najczęściej raportowane wskaźniki rozpowszechnienia otępień sugerują, że dotyczą one około 1% populacji ogólnej oraz że większość przypadków stwierdza się u osób po 60. roku życia. Uważa się, że otępienia są związane z wiekiem, co oznacza, że im starszą grupę oceniamy, tym częstsze ich występowanie. W grupie osób po 65. roku życia wskaźnik rozpowszechnienia szacuje się na około 5%; oceny dokonywane w interwałach pięcioletnich pokazują ponadto, że rozpowszechnienie otępień wzrasta z wiekiem aż do poziomu około 40% u osób po 85. roku życia [Prince i wsp., 2013].

Badania epidemiologiczne wskazują na pewne czynniki, które mogą wpływać na ryzyko wystąpienia otępienia. Wśród czynników podwyższających to ryzyko wymienia się m.in.: wiek, rodzinne występowanie otępienia, występowanie zespołu Downa w rodzinie, obecność nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii w wieku średnim, palenie tytoniu, urazy głowy oraz późne zachorowanie na depresję. Za czynniki protekcyjne uważa się wyższy poziom formalnego wykształcenia, utrzymywanie aktywności intelektualnej i fizycznej do późnego wieku, dobrze rozwiniętą sieć społeczną, a także umiarkowane spożywanie alkoholu.

Wyniki badań prowadzonych w Polsce wskazują na podobne do zachodnich wskaźniki rozpowszechnienia otępienia (od 3,5% w populacji mieszanej do 7% w wielkomiejskiej).

11.6. PROCES KLINICZNEGO RÓŻNICOWANIA PRZYCZYN OTĘPIENIA

Diagnostyka różnicowa otępień, wobec braku powszechnie akceptowanych markerów biologicznych, opiera się na zasadzie wykluczania i stosowaniu klinicznych kryteriów diagnostycznych. W pierwszym etapie należy ustalić, czy w istocie mamy do czynienia z otępieniem (a zatem następstwem organicznego uszkodzenia mózgu) czy z potencjalnie odwracalnym deficytem funkcji poznawczych. Badania pokazują, że prawdopodobieństwo wykrycia możliwych do modyfikacji przyczyn deficytów poznawczych

jest największe w przypadkach o ich małym nasileniu. Dlatego celowe jest szczególnie dokładne badanie i zalecanie dodatkowych badań, gdy skargi pacjenta i zaburzenia funkcjonowania są relatywnie niewielkie. Niestety, praktyka kliniczna często jest odmienna, czego efektem jest bardzo późna diagnoza. Przynajmniej częściowo takie nieakceptowalne zaniedbania diagnostyczne można wyjaśnić powszechnym (i całkowicie błędnym) przekonaniem o nieuchronności zaburzeń pamięci w wieku podeszłym oraz o miażdżycowym (a więc słabo modyfikowalnym) czynniku sprawczym. Na etapie wykluczania powinno się również ocenić czy (i ewentualnie w jakim stopniu) obserwowane dysfunkcje poznawcze związane są z zaburzeniami psychicznymi, takimi jak depresja, zaburzenia lękowe, nadużywanie substancji (benzodiazepin, alkoholu) lub, rzadziej, psychozy. Zalecane jest zatem szczegółowe badanie psychiatryczne każdego chorego.

Kolejna linia różnicowania przebiega między otępieniami pierwotnie zwyrodnieniowymi a naczyniopochodnymi. Warto podkreślić, że „czyste" postaci otępień naczyniopochodnych wbrew pospolitemu poglądowi są dość rzadkie. Do oceny występowania naczyniowych czynników ryzyka otępienia (ale nie do diagnozowania otępienia naczyniopochodnego) można posłużyć się **skalą niedokrwienia Hachinskiego**, której wynik zawsze jednak należy oceniać wraz z wywiadem, badaniem fizykalnym (psychiatrycznym, neurologicznym i internistycznym) oraz neuroobrazowaniem. W różnicowaniu poszczególnych typów otępień pierwotnie zwyrodnieniowych duże znaczenie mają m.in. takie aspekty kliniczne, jak wiek wystąpienia pierwszych zaburzeń, tempo nasilania się objawów i ich sekwencja, towarzyszące objawy neurologiczne (zwłaszcza parkinsonizm, a także jego charakterystyka kliniczna i relacja czasowa z wystąpieniem zaburzeń poznawczych), towarzyszące zaburzenia psychiczne i behawioralne (także w tym przypadku ważna jest relacja czasowa z wystąpieniem zaburzeń poznawczych) oraz, rzadziej, wyniki innych badań dodatkowych i pomocnicze oznaczanie biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Należy wreszcie podkreślić, że w większości przypadków diagnoza kliniczna typu otępienia będzie miała charakter diagnozy prawdopodobnej lub tylko możliwej, natomiast diagnoza pewna jest zwykle możliwa wyłącznie na podstawie badania neuropatologicznego.

W ostatnich latach zaproponowano kilka biomarkerów mogących wspomagać różnicowanie otępień. Najbardziej zaawansowane są prace nad biomarkerami dla choroby Alzheimera; najbardziej obiecującymi (ale wciąż niewprowadzonymi do praktyki klinicznej) są: podwyższone stężenie białka tau i obniżone stężenie peptydu $Abeta_{-42}$ w płynie mózgowo-rdzeniowym, ilościowe metody oceny zaniku hipokampa i pośrodkowej części płata skroniowego w badaniu MRI oraz metody przyżyciowego obrazowania amyloidu w mózgu za pomocą PET.

11.7. CHOROBA ALZHEIMERA

Choroba Alzheimera (AD – *Alzheimer's disease*) jest prawdopodobnie najczęstszą chorobą odpowiedzialną za wystąpienie otępienia: stanowi 40–70% wszystkich jego przypadków. Większość przypadków AD stanowią postaci sporadyczne, występujące zwykle u osób w wieku podeszłym, czynnikiem ryzyka wystąpienia których jest obecność choćby jednego allelu epsilon 4 w genie dla apolipoproteiny E. Około 1% stanowią formy rodzinne AD. Zidentyfikowano dotąd mutacje sprawcze w trzech genach kodujących białka istotne w patogenezie choroby: prekursor amyloidu beta (beta-APP – *beta-amyloid precursor protein*), presenilina 1 (PS-1) oraz presenilina 2, dla których geny znajdują się na chromosomach odpowiednio 21, 14 i 1. Znanym genetycznym czynnikiem ryzyka AD jest ponadto zespół Downa. Badania genetyczne nad chorobą Alzheimera wskazują na obecność bardzo licznych genetycznych czynników ryzyka jej wystąpienia (najczęściej polimorfizmów) i na duże prawdopodobieństwo wielogenowego uwarunkowania choroby, zwłaszcza w przypadku najbardziej rozpowszechnionej sporadycznej jej postaci.

11.7.1. PATOGENEZA CHOROBY ALZHEIMERA

Podstawową hipotezą patogenetyczną choroby Alzheimera jest obecnie teoria „kaskady amyloidowej", według której pierwotnym zjawiskiem jest odkładanie się w mózgu nierozpuszczalnych i opornych na proteolizę form peptydu Abeta, co inicjować ma sekwencję zdarzeń prowadzącą do śmierci neuronów i ostatecznie rozwoju klinicznych objawów AD. Istotne znaczenie przypisuje się nie tylko akumulacji i agregacji Abeta, lecz także toksycznym oligomerycznym formom tego peptydu. Abeta ma wpływać także na wystąpienie charakterystycznej dla AD dysfunkcji układu cholinergicznego; może to uzupełniać klasyczną cholinergiczną hipotezę AD. Jako wtórne wobec amyloidozy można traktować także takie zjawiska, jak podwyższony poziom stresu oksydacyjnego, przewlekła odpowiedź zapalna, formowanie patologicznych kanałów jonowych oraz obserwowane w chorobie Alzheimera zmiany w neurotransmisji oraz przekaźnikach drugiego rzędu. Rola peptydu Abeta w patogenezie AD nie budzi wątpliwości w przypadkach rodzinnych (FAD – *familial Alzheimer's disease*) o zidentyfikowanych, przynajmniej częściowo, defektach genetycznych, z których większość prowadzi do zmiany metabolizmu beta-APP w kierunku promowania powstawania dłuższych, bardziej „amyloidogennych" form peptydu Abeta. W przypadkach sporadycznych AD patogeneza jest słabiej poznana. Prawdopodobnie mamy do czynienia z działaniem wielu czynników, zarówno genetycznych (np. polimorfizmy *APOE*, *CYP46*, *SORL1*), jak i niegenetycznych (np. wpływ niektórych hormonów, patologia mikrokrążenia), które działając synergistycznie, prowadzą do podobnego do FAD obrazu neuropatologicznego i klinicznego.

11.7.2. OBRAZ NEUROPATOLOGICZNY CHOROBY ALZHEIMERA

W badaniu neuropatologicznym podstawowym zjawiskiem dla AD jest zanik neuronów, których miejsce zajmuje mikroglej. Utrata neuronów dotyczy głównie układu limbicznego (zwłaszcza hipokampa) oraz kory skroniowej i czołowej; wraz z postępem choroby zanik mózgu staje się uogólniony. AD charakteryzuje występowanie w mózgu **blaszek amyloidowych** (zwanych też blaszkami starczymi lub płytkami starczymi), **zwyrodnienia włókienkowego Alzheimera** (NFT – *neurofibrillary tangles*) i **dystroficznych neurytów** oraz mniej typowych: **„nitek neuropilowych"** (*neuropil threads*), ciał Hirano oraz zwyrodnienia ziarnisto-włókienkowego (GVD – *granulovacuolar degeneration*).

Neuropatologiczne rozpoznanie AD ustala się obecnie na podstawie obecności skorygowanej na wiek pacjenta liczby blaszek amyloidowych i NFT; zmiany powinny być stwierdzone w badaniu trzech okolic kory nowej (zakręt skroniowy górny, kora przedczołowa i płacik ciemieniowy dolny) oraz formacji hipokampa, kory entorinalnej i jądra migdałowatego za pomocą impregnacji według Bielschowsky'ego lub barwienia tioflawiną S (rekomendacja konsorcjum CERAD).

11.7.3. PRZEBIEG KLINICZNY CHOROBY ALZHEIMERA

Otępienie w chorobie Alzheimera typowo przebiega etapami, które dość podobnie następują po sobie (choć w różnym czasie u różnych pacjentów). Początek choroby jest trudno uchwytny i relatywnie długo praktycznie niedostrzegalny zarówno dla chorego, jak i jego bliskich. Istnieją przesłanki, aby sądzić, że stan opisywany obecnie jako łagodne zaburzenia poznawcze (MCI), jest wczesnym stadium otępienia, zwykle typu Alzheimera.

11.7.3.1. FAZA ŁAGODNYCH ZABURZEŃ POZNAWCZYCH

Łagodne zaburzenia poznawcze (MCI – *mild cognitive impairment*) charakteryzuje obecność skarg na zaburzenia pamięci lub innych funkcji poznawczych potwierdzonych wywiadem od osób bliskich oraz pogorszeniem wyników w testach służących do oceny poszczególnych funkcji, standaryzowanych zgodnie z wiekiem i poziomem wykształcenia. MCI nie wpływają w istotny sposób na codzienne funkcjonowanie, a zatem nie można jeszcze rozpoznać otępienia. Najbardziej typową dla choroby Alzheimera jest amnestyczna postać MCI, przebiegająca wyłącznie lub dominująco z zaburzeniami pamięci. Jako wczesną fazę AD opisywano jednak także MCI z nieznacznie zaburzonymi wieloma funkcjami poznawczymi (może ewoluować także w otępienie naczyniopochodne) oraz MCI z zaburzoną pojedynczą funkcją poznawczą inną niż pamięć (może ewoluować w inne otępienia pierwotnie zwyrodnieniowe, np. MCI z izolowanym deficytem języko-

wym w otępienie skroniowo-czołowe, MCI z zaburzeniami wzrokowo-przestrzennymi w otępienie z ciałami Lewy'ego lub otępienie w chorobie Parkinsona). W amerykańskiej klasyfikacji DSM-5 termin MCI zastąpiono określeniem „małe zaburzenie neuropoznawcze".

11.7.3.2. OBJAWY POZNAWCZE I POZAPOZNAWCZE OTĘPIENIA W CHOROBIE ALZHEIMERA

Chorobę Alzheimera cechuje stopniowe i powolne **pogarszanie się pamięci i innych funkcji poznawczych**. Typowym początkiem choroby są subtelne zaburzenia, dotyczące często w sposób selektywny pamięci. Z czasem dołączają się inne objawy, głównie korowe, takie jak afazja (zwykle mieszana), apraksja, agnozja i upośledzenie funkcji wykonawczych. Objawy afatyczne polegają zwykle na trudnościach w nazywaniu przedmiotów oraz operowaniu ogólnikowymi, pozbawionymi konkretnej treści wyrażeniami we wczesnej fazie choroby, nieprawidłowym rozpoznawaniu słów i upośledzeniu rozumienia mowy w fazie późniejszej aż do mutyzmu w stadium zaawansowanym. Apraksja jest widoczna w trudnościach w wykonywaniu prostych codziennych czynności, takich jak ubieranie się, mycie czy pisanie, mimo zachowanych funkcji sensomotorycznych. Częste, szczególnie we wstępnej fazie choroby, jest mniej sprawne posługiwanie się sprzętami zmechanizowanymi oraz prowadzenie samochodu (wypadki!). Do typowych przejawów agnozji należą niezdolność do rozpoznawania znanych obiektów i osób. Upośledzenie funkcji wykonawczych obejmuje nieprawidłowości w ocenie sytuacji, niezdolność do organizowania i planowania wieloetapowych działań, a także do plastycznego reagowania w trakcie wykonywania czynności. Pacjenci z chorobą Alzheimera, nawet w początkowych jej stadiach, są bardziej podatni na występowanie zaburzeń świadomości związanych z różnymi czynnikami natury egzogennej, takimi jak stosowanie leków, zaburzenia odżywiania czy pogorszenie stanu somatycznego.

W ostatnich latach zwrócono uwagę na możliwość występowania atypowych prezentacji klinicznych AD, takich jak wariant czołowy (z objawami przypominającymi otępienie czołowo-skroniowe) i wariant wzrokowy (z dominującym zanikiem korowym tylnym). Prawidłowe rozpoznanie choroby Alzheimera w takich przypadkach jest bardzo trudne, a pomocnicze znaczenie może mieć ocena obecności złogów amyloidu (w badaniu PET z użyciem znaczników) i/lub oznaczanie biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Częstym, choć niestale występującym objawem jest brak świadomości postępujących trudności natury poznawczej (zjawisko to jest czasem określane terminem anozognozja), co zdaniem niektórych autorów ma odróżniać początkowe stadia AD od *ex definitione* łagodnego zaburzenia, jakim są zaburzenia poznawcze związane z normalnym starzeniem się. Brak krytycyzmu wobec objawów postępującej choroby prowadzi często

do niebezpiecznych dla chorego i jego otoczenia zdarzeń, związanych np. z prowadzeniem samochodu, finansami czy wreszcie bardzo częstą odmową przyjęcia oferowanej pomocy.

Czas trwania choroby jest bardzo zmienny i waha się od 4 do 20 lat od momentu postawienia diagnozy. Przypadki o wcześniejszym początku zwykle przebiegają szybciej i częściej towarzyszą im inne niż poznawcze zaburzenia neuropsychiatryczne.

Istotne dla lekarza opiekującego się chorym z AD jest następstwo w czasie występowania poszczególnych objawów. Mimo całej zmienności ogólny wzorzec progresji choroby jest dość stały, a istotne odstępstwo od symptomatologii typowej dla danego stadium zaawansowania choroby (np. wystąpienie nietrzymania moczu u pacjenta z lekkim otępieniem) sugeruje wyraźnie powikłanie (w przypadku nietrzymania moczu zwykle infekcję dróg moczowych).

Poza zaburzeniami funkcji poznawczych w przebiegu choroby Alzheimera obserwuje się często **zaburzenia behawioralne (zachowania)**. Wśród typowych zaburzeń z tej grupy warto wymienić wędrowanie i bezcelowe przemieszczanie się (*pacing*), stany agresji słownej i fizycznej, apatię i wycofanie społeczne, zachowania niedostosowane społecznie (w tym natury seksualnej), zaniedbywanie się, a w szerszym rozumieniu terminu także zespoły omamowo-urojeniowe (urojenia okradania, niewiary małżeńskiej, a także misidentyfikacje), zaburzenia snu (w tym zmiana rytmu snu i czuwania) oraz bardzo częste, szczególnie we wstępnej fazie choroby, zespoły depresyjne i lękowe. Zaburzenia zachowania są nierzadko pierwszym powodem zgłaszania się do lekarza i to one są źródłem największych trudności dla opiekunów chorych, a także najczęstszym powodem umieszczania chorych w placówkach opiekuńczych. Zatem wystąpienie zmian w zachowaniu, objawów psychotycznych czy pierwszy epizod depresji po 65. roku życia powinny skłaniać lekarza do choćby orientacyjnej oceny funkcji poznawczych, a nie wyłącznie do podejmowania interwencji objawowej.

W zaawansowanym stadium choroby pacjenci demonstrują liczne objawy neurologiczne związane z uszkodzeniem neuronu ruchowego, częste jest występowanie odruchów patologicznych, zaburzeń chodu oraz nietrzymania moczu i stolca. U części chorych pojawiają się objawy pozapiramidowe i napady drgawkowe.

Najczęstszymi przyczynami śmierci pacjentów z AD są infekcje (głównie zapalenie płuc) oraz typowe powikłania u terminalnie chorych, takie jak ogólne wyniszczenie lub zachłyśnięcie się. Do typowych przyczyn śmierci należą powikłania upadków (złamania!), przechłodzenia organizmu (wędrówki i ucieczki chorych z domów) oraz odwodnienie (odmowa przyjmowania posiłków i płynów, często z pobudek urojeniowych). Badania pokazały ponadto, że u chorych z genotypem apolipoproteiny E (ApoE) epsilon 4 częściej niż u pozostałych przyczyną zgonu jest zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu;

zjawisko to jest interpretowane jako efekt dodatkowej patologii naczyń (głównie kongofilnej angiopatii, ale też zmian miażdżycowych) u osób z takim genotypem ApoE.

11.7.4. LECZENIE OTĘPIENIA W CHOROBIE ALZHEIMERA

Terapia przyczynowa, mimo podejmowania licznych prób klinicznych opartych na hipotezie amyloidowej, nie została dotąd opracowana. Stosowane farmakoterapie mają charakter objawowy i opierają się na następujących obserwacjach neurochemicznych:

1. Deficyt cholinergiczny jest odpowiedzialny za przynajmniej niektóre objawy poznawcze (zwłaszcza pamięć i uwagę), a także niektóre objawy pozapoznawcze (np. omamy).
2. Zaburzenia przekaźnictwa glutaminianergicznego są odpowiedzialne za niektóre objawy poznawcze.
3. Zaburzenia przekaźnictwa dopaminergicznego, serotoninergicznego i noradrenergicznego są częściowo odpowiedzialne za objawy towarzyszące otępieniu, takie jak depresja, apatia, lęk i objawy psychotyczne.

11.7.4.1. LEKI STOSOWANE W LECZENIU OBJAWOWYM ZABURZEŃ FUNKCJI POZNAWCZYCH W CHOROBIE ALZHEIMERA [Ihl i wsp., 2011; Sobów, 2013a]

Inhibitory cholinesterazy (w Polsce dostępne są donepezil i riwastygmina, w innych krajach także galantamina i hupercyna) są zarejestrowane do leczenia otępienia w chorobie Alzheimera o lekkim i umiarkowanym nasileniu objawów. Leki te dają umiarkowane efekty w zakresie modyfikacji zaburzeń poznawczych. Wykazano także ich korzystny wpływ na niektóre pozapoznawcze objawy AD, takie jak urojenia, halucynacje, apatia i lęk.

Memantyna, częściowy antagonista NMDA, jest zarejestrowana do leczenia umiarkowanie i znacznie nasilonego otępienia w AD. Udokumentowano korzystny wpływ memantyny na podstawowe funkcjonowanie otępiałych chorych. U niektórych pacjentów można ponadto oczekiwać poprawy w zakresie zaburzeń zachowania. W otępieniu o nasileniu umiarkowanym lub znacznym korzystne może być stosowanie terapii łączonej (inhibitor cholinesterazy plus memantyna). Warto podkreślić, że nie istnieją żadne naukowe przesłanki dla stosowania w otępieniu typu Alzheimera tzw. leków prokognitywnych, takich jak piracetam, czy też środków wpływających na naczynia mózgowe.

Nie potwierdzono skuteczności stosowania inhibitorów cholinesterazy i memantyny w łagodnych zaburzeniach poznawczych ani w zakresie poprawy funkcji poznawczych, ani w zapobieganiu narastaniu deficytów w kierunku otępienia (tzw. konwersja MCI do otępienia).

W tabeli 11.3 zestawiono podstawowe dane dotyczące inhibitorów cholinesterazy i memantyny.

Tabela 11.3
Leki stosowane w leczeniu zaburzeń poznawczych w przebiegu choroby Alzheimera i niektórych innych otępień

LEK/POSTACI FARMACEUTYCZNE	WSKAZANIA ZAREJESTROWANE W POLSCE	DAWKOWANIE	UWAGI/ /PRZECIWWSKAZANIA
Donepezil/tabletki	Otępienie (lekkie i umiarkowane) w chorobie Alzheimera; otępienie z ciałami Lewy'ego	5–10 mg/dobę w jednorazowej dawce	Donepezil w postaci doustnej często lepiej tolerowany niż odpowiednie dawki riwastygminy, zwłaszcza w przypadku szybkiego podnoszenia dawek.
Riwastygmina/ /kapsułki, płyn do podawania doustnego, system transdermalny	Otępienie (lekkie i umiarkowane) w chorobie Alzheimera; otępienie z ciałami Lewy'ego	3–12 mg/dobę w dwóch dawkach podzielonych (postaci doustne) 4,6–9, 5–13,3 mg/ /dobę (system transdermalny, raz na dobę)	Riwastygmina w postaci systemu transdermalnego lepiej tolerowana niż podawana doustnie. Przeciwwskazania: 1. Aktywna choroba wrzodowa 2. Zaostrzenie obturacyjnej choroby płuc 3. Zaostrzenie choroby niedokrwiennej serca 4. Zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza bradyarytmie
Memantyna/ /tabletki, płyn do podawania doustnego	Otępienie (umiarkowane i znaczne) w chorobie Alzheimera	5–20 mg/dobę w jednej lub dwóch dawkach	Do stosowania w monoterapii lub w terapii łączonej z inhibitorem cholinoesterazy. Możliwy wpływ obniżający próg drgawkowy

11.7.4.2. POSTĘPOWANIE W ZABURZENIACH ZACHOWANIA I OBJAWACH PSYCHIATRYCZNYCH W PRZEBIEGU OTĘPIENIA W CHOROBIE ALZHEIMERA [Cuumings, 2003; Miller & Boeve, 2009]

Jak już wspomniano, podanie inhibitorów cholinesterazy może okazać się wystarczającą interwencją w zaburzeniach zachowania i innych objawach psychiatrycznych (BPSD). Badania kliniczne wskazują, że objawami, co do których istnieje duże prawdopodobieństwo, że ustąpią po podaniu inhibitora są halucynacje, urojenia, niepokój (najwięcej danych dotyczy riwastygminy) oraz apatia, depresja i lęk (najwięcej danych dotyczy donepezilu). Obserwacje kliniczne wskazują jednak, że korzystne efekty działania inhibitorów dotyczą raczej mniej nasilonych zaburzeń oraz że często nie pojawiają się one wystarczająco szybko, aby mogły mieć walor skutecznej interwencji w sytuacjach nagłych. Stąd potrzeba stosowania dodatkowych leków o działaniu objawowym, przeciwpsychotycznym, przeciwlękowym oraz przeciwdepresyjnym.

Najpowszechniej stosowane w praktyce klinicznej klasyczne neuroleptyki (np. haloperidol, promazyna, chlopromazyna) są słabo przebadane; metaanalizy badań klinicznych wskazują na ich relatywnie niską skuteczność oraz wywoływanie poważnych objawów niepożądanych, takich jak zespoły pozapiramidowe, hipotonia ortostatyczna, zaburzenia rytmu oraz upadki i złamania. Zaleca się stosowanie niskich dawek neuroleptyków (np. 0,5–2 mg haloperidolu/dobę) i odstawianie ich po możliwie jak najkrótszym czasie podawania. Alternatywą dla klasycznych neuroleptyków mogą być leki przeciwpsychotyczne II generacji: olanzapina (2,5–10 mg/dobę), risperidon (0,5–2 mg/dobę) i kwetiapina (25–150 mg/dobę); okazały się skuteczne w usuwaniu objawów psychotycznych oraz pobudzenia i agresji u chorych z AD oraz wyraźnie bezpieczniejsze niż klasyczne neuroleptyki.

Leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI (zwłaszcza citalopram i escitalopram) nie tylko wywierają działanie przeciwdepresyjne i przeciwlękowe, lecz także mogą być pomocne w zwalczaniu pobudzenia oraz objawów psychotycznych towarzyszących chorobie Alzheimera. Ze względu na lepszy niż leków przeciwpsychotycznych profil bezpieczeństwa SSRI można zastosować jako leki pierwszego wyboru.

Stosowanie benzodiazepin powinno być ograniczone do podawania interwencyjnego i w minimalnych dawkach. Leki przeciwdrgawkowe (karbamazepina, pochodne kwasu walproinowego) mogą być stosowane jako leki kolejnego wyboru.

W tabeli 11.4 zestawiono leki najczęściej stosowane w objawowym leczeniu zaburzeń zachowania w przebiegu otępień, w tym w AD.

11.8. OTĘPIENIA NACZYNIOPOCHODNE

Otępienia naczyniopochodne (VaD – *vascular dementia*) stanowią heterogenną grupę zaburzeń. Do postawienia diagnozy klinicznej wymagana jest obecność otępienia i udokumentowanego naczyniopochodnego uszkodzenia mózgu oraz związku, przynajmniej czasowego, między nimi. Rozpoznanie VaD jest często nadużywane, a miażdżycowe podłoże obserwowanych zaburzeń przyjmowane *a priori*, bez dodatkowych badań. Otępienia naczyniopochodne uważa się zwykle za drugą co do częstości występowania przyczynę otępień, mają one stanowić od 7 do 15% wszystkich przypadków, są zatem wyraźnie rzadsze niż AD; wskaźniki prewalencji rosną przy uwzględnieniu postaci mieszanych. Pewną diagnozę VaD można postawić wyłącznie na podstawie badania neuropatologicznego; wiele badań wskazuje na relatywnie rzadkie występowanie „czystej" patologii naczyniowej jako podłoża otępienia, a większość przypadków stanowią postacie mieszane, w których zmiany naczyniowe dominują (np. u $^1/_3$ chorych po udarach stwierdzano towarzyszące zmiany typu AD) lub towarzyszą innym zmianom patologicznym (otępienie mieszane w AD).

Tabela 11.4
Leki stosowane w objawowym leczeniu zaburzeń zachowania w przebiegu otępień (BPSD)

GRUPA LEKÓW	LEK	WSKAZANIA	TYPOWE DAWKOWANIE	ŚRODKI OSTROŻNOŚCI, OSTRZEŻENIA
Leki przeciwpsychotyczne (**Uwaga!** Wszystkie leki z tej grupy mają ostrzeżenie o ryzyku poważnych zdarzeń niepożądanych, takich jak udar czy zawał oraz konieczność monitorowania metabolicznego)	Risperidon	Pobudzenie i agresja, halucynacje, omamy	0,5–2 mg/dobę	Ostrożnie w DLB/PDD (ryzyko objawów pozapiramidowych)
	Olanzapina	Pobudzenie i agresja, halucynacje, omamy	2,5–10 mg/dobę	Ostrożnie w DLB/PDD (ryzyko objawów pozapiramidowych)
	Kwetiapina	Pobudzenie i agresja, halucynacje, omamy; zaburzenia snu	25–150 mg/dobę	Preferowana w DLB/PDD; ryzyko spadku ciśnienia/upadków
	Klozapina	Psychoza w chorobie Parkinsona/DLB	12,5–50 mg/dobę	Konieczne monitorowanie obrazu białokrwinkowego
	Tiapridal	Pobudzenie i agresja, zaburzenia snu	50–300 mg/dobę	
	Klasyczne neuroleptyki	Pobudzenie i agresja, halucynacje, omamy	Haloperidol: 0,5–2 mg/dobę	Znaczne ryzyko zespołów pozapiramidowych; nie stosować w postaci depot!
Leki przeciwdepresyjne (**Uwaga!** Ze względu na działanie antycholinergiczne nie zaleca się stosowania leków trójpierścieniowych ani paroksetyny)	SSRI	Depresja, zaburzenia lękowe; pobudzenie i objawy psychotyczne (tylko citalopram/escitalopram)	Citalopram do 20 mg/dobę Escitalopram do 10 mg/dobę Sertralina 50–100 mg/dobę	Ryzyko hiponatremii; możliwość wydłużenia odcinka QT (wyższe niż zalecane dawki citalopramu/escitalopramu); możliwe interakcje (przez CYP450)
	Trazodon	Zaburzenia snu; objawowe leczenie FTD	25–150 mg/dobę	Ortostatyczne spadki ciśnienia

Leki przeciwdrgawkowe	Karbamazepina	Pobudzenie, agresja, drażliwość	150–400 mg/dobę	Konieczne monitorowanie obrazu białokrwinkowego; duże ryzyko interakcji lekowych; hiponatremia
	Walproiniany	Pobudzenie, agresja, drażliwość	300–1000 mg/dobę	Monitorowanie funkcji wątroby i trzustki
Inne leki	Benzodiazepiny	Pobudzenie, agresja	Alprazolam 0,25–0,5 mg Lorazepam do 1 mg Oksazepam 10–30 mg	Wyłącznie do stosowania interwencyjnego; spadki ciśnienia, upadki; nadmierna senność
	Hydroksyzyna	Pobudzenie, agresja, zaburzenia snu	10–50 mg/dobę	Ryzyko wydłużenia QT przy dawkach wyższych niż zalecane; nadmierna senność, upadki

11.8.1. ELEMENTY ETIOPATOGENEZY I KLINICZNE POSTACIE OTĘPIENIA NACZYNIOPOCHODNEGO [Wahlund i wsp., 2009]

Ponieważ otępienie naczyniopochodne nie stanowi jednostki chorobowej w sensie nozologicznym, trudno mówić o wspólnej etiopatogenezie. Wykazano, że otępienie może być korelatem klinicznym wielu różnych zmian naczyniowych, takich jak choroba dużych naczyń (otępienie wielozawałowe), choroba małych naczyń (np. zespół Binswangera), zmiany wynikające z hipoperfuzji/niedotlenienia (zwykle w następstwie zaburzeń krążenia ogólnego; zawały „ostatniej łąki", niekompletne zawały w istocie białej), zmiany pokrwotoczne.

Otępienie związane z chorobą dużych naczyń jest to postać otępienia wywołana mnogimi zawałami korowymi i podkorowymi (MID – *multi infarct dementia*, otępienie wielozawałowe). Chorzy z MID uzyskują zwykle wysokie wartości wskaźnika ischemicznego Hachinskiego, który może być wykorzystywany jako pomocnicze narzędzie diagnostyczne. Inną przyczyną otępienia w chorobie dużych naczyń jest **udar strategiczny** (tj. dotyczący relatywnie małych, ale istotnych dla zaburzeń poznawczych obszarów mózgu); przykłady takich strategicznych lokalizacji udaru obejmują udar wzgórza, jąder ogoniastych i zakrętu kątowego półkuli dominującej.

Choroba małych naczyń dotyczy zwykle wielu naczyń mózgu i obejmuje dwa najczęstsze obrazy kliniczno-patologiczne: chorobę Binswangera i stan zatokowy. Mikroangiopatia polega na zmianach ścian naczyń, poszerzeniu przestrzeni Virchowa–Robina oraz towarzyszących zmianach parenchymalnych (głównie glikolizie). Choroba Binswangera (leukoencefalopatia podkorowa) jest następstwem wieloletniego, zwykle nieprawidłowo leczonego nadciśnienia tętniczego i prowadzi do rozlanego uszkodzenia istoty białej (w małych naczyniach zwykle fibrohialinoza, w większych zmiany nekrotyczne i zwłóknienie). Stan zatokowy powstaje w wyniku okluzji drobnych naczyń, co prowadzi do uszkodzenia tkanki otaczającej drobne przeszywające tętniczki; laguny spotyka się najczęściej w obrębie torebki wewnętrznej, jąder istoty szarej oraz w istocie białej. Istnieją ponadto rzadkie postacie VaD wynikające z zapalnego uszkodzenia naczyń (w przebiegu *panarteritis nodosa*, tocznia układowego) lub niezapalnej arteriopatii (np. choroba moyamoya).

Opisywano także genetycznie uwarunkowane postacie VaD; należą do nich CADASIL (*cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) wywołany mutacjami w genie dla NOTCH3 oraz bardzo rzadkie rodzinne postacie amyloidoz mózgowych z krwotokami typu islandzkiego (mutacja w genie dla cystatyny C), holenderskiego (mutacja w genie dla beta-APP), brytyjskiego (mutacja w genie dla ABri) i węgierskiego (mutacja w genie dla trastyretyny).

11.8.1.1. OTĘPIENIE WIELOZAWAŁOWE

Wystąpienie zaburzeń funkcji poznawczych zwykle wyraźnie wiąże się z epizodem udarowym, a rodzaj objawów zależy w znacznym stopniu od lokalizacji udaru. Najczęściej stwierdza się zespół czołowy z dominującymi zaburzeniami zachowania, zmianami charakterologicznymi, utratą krytycyzmu, zaburzeniami afektywnymi, drażliwością, labilnością i lepkością afektu, rzadziej depresją i apatią. Objawom tym często towarzyszą korowe objawy ogniskowe (ruchowa afazja, apraksja), spowolnienie myślenia i zaburzenia uwagi oraz na ogół objawy neurologiczne odpowiednie dla lokalizacji uszkodzenia.

Uszkodzenia w obrębie płata ciemieniowego (zwłaszcza kory asocjacyjnej) mogą prowadzić do wystąpienia korowych objawów podobnych do objawów typowych dla AD, ruchowo-czuciowej i semantycznej afazji, apraksji oraz zaburzeń agnozji wzrokowo-przestrzennej.

11.8.1.2. OTĘPIENIE PODKOROWE

Jest prawdopodobnie najczęstszą postacią VaD. Typową jego cechą jest powolny przebieg, utrudniający różnicowanie z AD. Ponieważ przyczyną wystąpienia zaburzeń poznawczych nie jest specyficzna lokalizacja (korowa) zmian, lecz raczej przerwanie połączeń podkorowo-czołowych, klinicznie obserwuje się głównie zaburzenia złożonych funkcji wykonawczych, praktycznie wszystkich modalności uwagi oraz zmiany w zachowaniu. Zaburzenia pamięci i zaburzenia funkcji korowych (typu afazji, apraksji czy agnozji) są dość rzadkie i zwykle pojawiają się późno w przebiegu choroby. Częste są objawy neurologiczne, takie jak objawy piramidowe, zespół rzekomoopuszkowy, objawy pozapiramidowe i nietrzymanie moczu.

11.8.2. POSTĘPOWANIE W OTĘPIENIACH NACZYNIOPOCHODNYCH

Ponieważ, w przeciwieństwie do choroby Alzheimera, w etiologii VaD duże znaczenie mają potencjalnie modyfikowalne czynniki etiopatogenetyczne, większość autorów zaleca przede wszystkim podjęcie działań na rzecz profilaktyki wtórnej zmian naczyniowych. Najważniejszym modyfikowalnym czynnikiem jest nadciśnienie tętnicze. Pozytywne wyniki przyniosły badania prospektywne z wykorzystaniem inhibitorów konwertazy (enalaprilu i perindoprilu) oraz nitrendypiny, wątpliwe efekty dało stosowanie chlortalidonu (z opcją dodania beta-blokera atenololu lub rezerpiny), natomiast negatywny był wynik badania z użyciem kandesartanu. Uważa się także, że zmniejszenie narażenia na zatory i zaburzenia hemodynamiczne oraz skuteczne leczenie cukrzycy i hipercholesterolemii powinno spowalniać proces chorobowy przez zmniejszanie liczby nowych udarów, a przede wszystkim „niemych" zawałów mózgu. Podkreśla się również rolę zaleceń pozafarmakologicznych, szczególnie dotyczących diety, aktywności fizycznej oraz zaniechania palenia tytoniu.

11.8.2.1. ZALECENIA FARMAKOLOGICZNE

Większość autorów zaleca rozważenie stosowania kwasu acetylosalicylowego lub innego leku przeciwzakrzepowego (jeśli istnieją specyficzne wskazania) oraz statyn. Dowody na skuteczność leków wazoaktywnych (winpocetyny, nicergoliny, pentoksyfiliny) i nootropowych (piracetamu, Ginkgo biloba) są słabe i nie ma obecnie podstaw do rekomendowania tych leków w VaD. Stosowanie leków psychotropowych w celu korygowania towarzyszących zaburzeń podlega podobnym ograniczeniom jak w przypadku AD. U niektórych pacjentów korzyści może przynieść stosowanie inhibitorów cholinesterazy i memantyny; przeprowadzono badania kliniczne, które wykazały ich częściową skuteczność objawową tych leków, jednak nie zostały one dotąd oficjalnie zarejestrowane w tym wskazaniu.

11.9. OTĘPIENIE Z CIAŁAMI LEWY'EGO (DLB) I OTĘPIENIE W CHOROBIE PARKINSONA (PDD)

Otępienie z ciałami Lewy'ego (DLB – *dementia with Lewy bodies*) zostało opisane po raz pierwszy przez Okazaki i wsp. w 1961 roku i przez wiele lat było uważane za rzadką przyczynę zespołów otępiennych. Badania neuropatologiczne prowadzone od początku lat 90. XX wieku wskazują jednak, że DLB może być przyczyną nawet około 20% otępień, ustępując co do częstości występowania tylko chorobie Alzheimera. Wyodrębnienie DLB jako osobnej jednostki nozologicznej i różnicowanie jej zarówno z chorobą Parkinsona z otępieniem (PDD – *Parkinson's disease dementia*), jak i z chorobą Alzheimera wydaje się mieć istotne znaczenie kliniczne ze względu na odmienności terapeutyczne (dobrą reakcję na inhibitory cholinesterazy oraz nadwrażliwość na antagonistów receptorów dopaminowych, w tym neuroleptyki) [Molano, 2013].

11.9.1. OBRAZ KLINICZNY I RÓŻNICOWANIE OTĘPIENIA Z CIAŁAMI LEWY'EGO

Współczesne kliniczne kryteria diagnostyczne dla otępienia z ciałami Lewy'ego opracował międzynarodowy zespół ekspertów (Consortium on Dementia with Lewy Bodies International Workshop), który wskazał na cztery grupy objawów pozwalających na postawienie klinicznej diagnozy DLB: otępienie, objawy podstawowe (zmienne nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych, halucynacje wzrokowe, parkinsonizm), objawy dodatkowe (powtarzające się upadki, omdlenia, zawroty głowy, nadwrażliwość na neuroleptyki, urojenia, halucynacje inne niż wzrokowe, depresja, zaburzenia snu związane z fazą REM) oraz objawy zmniejszające prawdopodobieństwo rozpoznania DLB (przebyty udar mózgu, obecność innych chorób pozwalających na wyjaśnienie stwierdzanych objawów). Istotne jest,

że otępienie oraz objawy podstawowe i dodatkowe zwykle pojawiają się jednocześnie, a maksymalnym dopuszczalnym odstępem czasowym między wystąpieniem parkinsonizmu i otępienia jest 12 miesięcy; jeśli otępienie pojawia się później, stawia się diagnozę otępienia w chorobie Parkinsona. Wielu badaczy uważa różnicowanie między otępieniem z ciałami Lewy'ego a otępieniem w chorobie Parkinsona za działanie czysto akademickie i uznaje obie te sytuacje za spektrum patogenetyczne tej samej choroby.

Za najbardziej charakterystyczne objawy kliniczne w DLB uznaje się triadę: parkinsonizm (szczególnie gdy występuje wcześnie w przebiegu choroby, jest symetryczny i z przewagą wzmożonego napięcia mięśniowego, a nie drżenia), fluktuacje funkcji poznawczych i halucynacje wzrokowe; te ostatnie zwłaszcza wtedy, gdy nie są indukowane lekami dopaminergicznymi.

Deficyt funkcji poznawczych obserwowany w otępieniu z ciałami Lewy'ego (a także w otępieniu w chorobie Parkinsona) różni się istotnie od typowego dla AD. Zwracają uwagę nieproporcjonalnie duże zaburzenia dotyczące funkcji wykonawczych, rozwiązywania problemów, gnozji wzrokowo-przestrzennej oraz uwagi, przy względnie dobrze zachowanych innych funkcjach, takich jak pamięć (zwłaszcza semantyczna), ekspresja, rozumienie mowy i praksja. Do testów psychologicznych uważanych obecnie za pomocne w diagnostyce różnicowej DLB zalicza się: test łączenia punktów, test fluencji słownej, rysowanie figur (pentagony, figura złożona Reya) oraz komputerowe testy badające uwagę i fluktuacje funkcji poznawczych.

W różnicowaniu DLB należy uwzględniać: inne przyczyny zespołów otępiennych (przede wszystkim chorobę Alzheimera i otępienia naczyniopochodne), inne przyczyny zaburzeń świadomości, inne przyczyny występujących zaburzeń neurologicznych (zwłaszcza parkinsonizmu) oraz zaburzenia psychiczne przebiegające klinicznie z zespołem urojeniowym lub urojeniowo-depresyjnym. Na szczególną uwagę zasługuje zwłaszcza powszechnie stosowane w praktyce klinicznej pojęcie „psychozy starczej" (obejmujące przypadki ostrych i podostrych zespołów omamowo-urojeniowych z otępieniem i okresowo występującymi zaburzeniami świadomości), pod którym prawdopodobnie kryje się większość nierozpoznanych przypadków otępienia z ciałami Lewy'ego. Wydaje się, że rozważne jest unikanie diagnozy psychozy starczej jako wyłącznie objawowej i ograniczającej *per se* podjęcie właściwej interwencji terapeutycznej.

11.9.2. NEUROPATOLOGIA I ELEMENTY PATOGENEZY OTĘPIENIA Z CIAŁAMI LEWY'EGO

Dla diagnozy neuropatologicznej kluczowa jest obecność w korze nowej i limbicznej ciał Lewy'ego w liczbie powyżej 5 w stukrotnym powiększeniu pola mikroskopowego. W DLB (a także w chorobie Parkinsona z otępieniem lub bez otępienia) stwierdzono

preferencyjne występowanie ciał Lewy'ego w niektórych strukturach mózgu. Dotyczy to układu limbicznego (zwykle z wyłączeniem hipokampa) oraz kory nowej (zwłaszcza płatów skroniowego i ciemieniowego, rzadko potylicznego). Niektórzy badacze wskazują na związek między występowaniem korowych ciał Lewy'ego a nasileniem otępienia. Głównym składnikiem molekularnym ciał Lewy'ego jest alfa-synukleina, białko tworzące filamenty o strukturze zbliżonej do amyloidu. Rola innych składników molekularnych ciał Lewy'ego (takich jak ubikwityna, APP, białka neurofilamentów, beta-krystalina, synaptofizyna, MAP5, Cdk5 czy proteoglikany) nie jest bliżej zbadana. Drugą obok ciał Lewy'ego typową dla DLB zmianą patologiczną jest obecność neurytów Lewy'ego, które początkowo wykryto za pomocą immunohistochemii z użyciem przeciwciał przeciw ubikwitynie i zaproponowano jako odróżniające DLB od AD ze współwystępującymi ciałami Lewy'ego (tzw. wariant choroby Alzheimera z ciałami Lewy'ego). Obok charakterystycznych alfa-synukleinopozytywnych ciał i neurytów Lewy'ego w badaniu neuropatologicznym mózgów chorych z DLB stwierdza się obecność wielu innych zmian uważanych za typowe, choć prawdopodobnie nie kluczowe dla patogenezy choroby, takich jak: blaszki starcze, tangle neurofibrylarne, mikrowakuolizacje oraz redukcja gęstości synaps.

11.9.3. OTĘPIENIE Z CIAŁAMI LEWY'EGO A OTĘPIENIE W CHOROBIE PARKINSONA: ODDZIELNE CHOROBY CZY SPEKTRUM TEGO SAMEGO ZABURZENIA? [Kosaka, 2014]

Nie opracowano, jak dotąd, jasnych kryteriów pozwalających odróżniać przypadki DLB (w których ciała Lewy'ego pierwotnie występują w całym mózgu) od choroby Parkinsona (PD) z otępieniem (w których ciała Lewy'ego początkowo występują tylko w *striatum*, a następnie „rozprzestrzeniają" się na korę nową, wywołując otępienie) lub przypadków współistnienia patologii typowej dla PD oraz Alzheimerowskiej i/lub naczyniowej. Nie jest również jasne, czy takie różnicowanie ma znaczenie kliniczne i czy w istocie są to odrębne jednostki chorobowe, czy ta sama choroba o nieco odmiennym przebiegu klinicznym. Dla potrzeb klinicystów przyjęto arbitralnie, że rozpoznanie PD z otępieniem stawia się, gdy cechy zespołu otępiennego pojawiają się nie wcześniej niż 12 miesięcy od stwierdzenia typowego obrazu neurologicznego. Zwraca się ponadto uwagę na pewne odrębności kliniczne: w DLB rzadko występuje drżenie (szczególnie asymetryczne), a występujące wcześnie w przebiegu choroby mioklonie, dyzartria i upadki sugerują DLB, podobnie jak znaczne zaburzenia uwagi i nazywania oraz fluencji słownej. Również brak reakcji na preparaty lewodopy lub gwałtowne wystąpienie objawów psychotycznych powinno wskazywać na możliwość zdiagnozowania DLB, a nie otępienia w chorobie Parkinsona.

11.9.4. FARMAKOTERAPIA OTĘPIENIA Z CIAŁAMI LEWY'EGO/OTĘPIENIA W CHOROBIE PARKINSONA

Ze względu na ewidentny deficyt cholinergiczny można rozważyć zastosowanie inhibitorów cholinesterazy. Leczenie zaburzeń ruchowych (lewodopą, agonistami dopaminowymi) jest u chorych z otępieniem z ciałami Lewy'ego/otępieniem w chorobie Parkinsona często trudne i obarczone ryzykiem wystąpienia polekowych objawów psychotycznych. Stosowanie neuroleptyków (a także innych antagonistów receptorów dopaminowych, np. metoklopramidu) powinno być bardzo ostrożne i ograniczone do niezbędnego minimum ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia ciężkich zespołów pozapiramidowych; powikłanie to obserwowano również po uważanych za bezpieczniejsze lekach przeciwpsychotycznych II generacji (risperidon, olanzapina). Najbezpieczniejsze wydaje się stosowanie kwetiapiny, a w psychozie w przebiegu choroby Parkinsona/otępienia w chorobie Parkinsona także klozapiny w niskich dawkach.

11.10. OTĘPIENIA CZOŁOWO-SKRONIOWE I ICH WARIANTY JĘZYKOWE [Liberski i Wszołek, 2005]

Choroba Picka, prototypowa choroba z grupy opisywanej obecnie jako otępienia skroniowo-czołowe (FTD – *frontotemporal dementia*), została opisana po raz pierwszy pod koniec XIX wieku. Przez blisko 100 lat otępienie związane ze zwyrodnieniowym procesem dotyczącym głównie płatów czołowych (i skroniowych) było uważane za rzadkość. W 1987 roku opublikowano przełomową pracę kliniczno-patologiczną, w której wykazano, że 12,5% osób z otępieniem wykazuje w badaniu autopsyjnym cechy zwyrodnienia płatów czołowych i skroniowych (FTLD – *frontotemporal lobar degeneration*) bez towarzyszących zmian neuropatologicznych typowych dla choroby Alzheimera. Obecnie FTLD jest uważane za trzecią co do częstości występowania przyczynę otępień pierwotnie zwyrodnieniowych (po chorobie Alzheimera i otępieniu z ciałami Lewy'ego).

Poza otępieniem czołowo-skroniowym (w różnych wariantach molekularnych) manifestacją kliniczną zwyrodnienia płatów czołowych i skroniowych mogą być dwa dość rzadkie zespoły językowe: pierwotna postępująca afazja i otępienie semantyczne.

11.10.1. MANIFESTACJE KLINICZNE ZWYRODNIENIA PŁATÓW CZOŁOWYCH I SKRONIOWYCH

Wyodrębnienie i szczegółowe opisy kliniczno-patologiczne otępienia skroniowo-czołowego (FTD) zawdzięczamy głównie badaczom z dwóch ośrodków europejskich (Lund w Szwecji oraz Manchester w Zjednoczonym Królestwie). Długoterminowe badania podłużne pozwoliły na zidentyfikowanie postaci otępienia spowodowanego zwyrodnieniowym procesem odrębnym od AD, obejmującym płaty czołowe i skroniowe i o charakterystyce klinicznej wskazującej na dysfunkcję płatów czołowych. W 1994 roku wprowadzono termin „otępienie czołowo-skroniowe" w celu opisania zespołu charakteryzującego się typowymi: obrazem klinicznym, wynikami badań neuropsychologicznych oraz neuropatologicznych. 4 lata później międzynarodowa grupa ekspertów opublikowała obowiązujące do dziś (z niewielkimi modyfikacjami) kryteria diagnostyczne dla FTLD, według których większość przypadków FTLD daje się zakwalifikować do jednego z podstawowych podtypów klinicznych: otępienie czołowo-skroniowe (FTD), postępująca afazja bez płynności mowy (*progressive nonfluent aphasia*) oraz otępienie semantyczne.

Otępienie skroniowo-czołowe jest najczęstszą postacią kliniczną FTLD, cechującą się klinicznie występowaniem zmian osobowości, zaburzeń zachowania (w tym zaburzeń psychicznych), zaburzeń funkcji poznawczych (zwłaszcza językowych, funkcji wykonawczych i uwagi) oraz objawów neurologicznych.

Pierwotna postępująca afazja bez płynności mowy (PPA – *primary progressive non-fluent aphasia*) charakteryzuje się głównie rozwojem swoistego zaburzenia językowego przejawiającego się klinicznie utratą płynności mowy spontanicznej. Mowa tych chorych charakteryzuje się „zacinaniem" (najczęściej na krótkich słowach lub, rzadziej, na sylabach), występowaniem agramatyzmów (zarówno fleksyjnych, jak i składniowych) oraz parafazji o charakterze fonemicznym (nieprawidłowe wymawianie poszczególnych fonemów, „przekręcanie wyrazów"). Rozumienie mowy jest zwykle względnie niezaburzone; problemy z realizowaniem instrukcji mogą się pojawiać przy zdaniach o złożonej gramatyce.

Na **otępienie semantyczne** składają się zasadniczo dwie grupy objawów: postępująca afazja z zachowaną płynnością mowy i anomią oraz, w późniejszej fazie choroby, swoista forma agnozji. Mowa chorych z otępieniem semantycznym jest płynna, ale niesie ze sobą nieproporcjonalnie mało informacji w stosunku do liczby wypowiadanych słów. Zjawisko „pustej mowy" u chorych z otępieniem semantycznym polega głównie na nadużywaniu przez nich niespecyficznych i niosących mało informacji terminów, takich jak: tutaj, w tym miejscu, ta rzecz itp., a także na posługiwaniu się opisowymi frazami w miejsce właściwych słów. Parafazje u tych chorych mają charakter semantyczny, tzn. polegają na używaniu innych słów niż wymagane przez konkretną sytuację (choć dość

często są to słowa zbliżone znaczeniowo, np. słowo nóż w miejsce słowa łyżka). Rozwijająca się w przebiegu choroby agnozja może polegać początkowo na nierozpoznawaniu twarzy (prozopagnozja), a później także na błędnym rozpoznawaniu przedmiotów (stąd typowe dla tych chorych próby nieprawidłowego posługiwania się przedmiotami, np. sztućcami jako grzebieniem).

Spektrum FTLD obejmuje ponadto przypadki z zaburzeniami ruchowymi (chorobą neuronu ruchowego i/lub parkinsonizmem), z których część jest uwarunkowana genetycznie. Przykłady takich form FTLD: to FTDP-17, zwyrodnienie wieloukładowe z otępieniem oraz zwyrodnienie korowo-podstawne.

11.10.2. ROZPOZNAWANIE OTĘPIENIA CZOŁOWO-SKRONIOWEGO

Przebieg choroby jest zwykle powolny, pierwsze objawy często pojawiają się przed 65. rokiem życia. We wczesnym etapie choroby dominują zaburzenia zachowania: brak dbałości o higienę, utrata umiejętności społecznych pozwalających na dobre kontakty międzyludzkie, zachowania seksualnie prowokujące, dowcipkowanie i inne niestosowne zachowania, często nadaktywność lub niepokój, czasem o charakterze stereotypowym, impulsywność, wzmożona przerzutność uwagi, hiperoralność: wzmożone łaknienie, palenie tytoniu lub spożycie alkoholu, preferowanie niektórych rodzajów pożywienia (najczęściej słodyczy), wkładanie przedmiotów do ust w celu ich poznania, wycofanie się z kontaktów społecznych, apatia, abulia, zachowania stereotypowe lub perseweracje (ciągłe chodzenie, klaskanie, powtarzanie słów lub ich sekwencji, rytuały dotyczące mycia się lub innych codziennych czynności) oraz objawy psychiatryczne: depresja i inne zaburzenia afektywne, zaburzenia lękowe, rzadziej psychozy. Relatywnie wcześnie obserwuje się również zaburzenia językowe: postępującą redukcję mowy, wypowiedzi stereotypowe, perseweracje, neologizmy, echolalię. Typowe jest, w przeciwieństwie do choroby Alzheimera, występowanie objawów neurologicznych, takich jak wczesne pojawienie się odruchów prymitywnych, tzw. objawów deliberacyjnych (objaw Marinesco–Rodovici) oraz nietrzymania moczu lub stolca. W późniejszych stadiach choroby występują inne objawy neurologiczne, głównie ruchowe (akinezja, drżenie, sztywność). Zaburzenia pamięci oraz zaburzenia wzrokowo-przestrzenne są nieproporcjonalnie małe w porównaniu z dominującymi deficytami dotyczącymi uwagi i funkcji wykonawczych.

11.10.3. POSTĘPOWANIE W ZWYRODNIENIU PŁATÓW CZOŁOWYCH I SKRONIOWYCH

Wciąż nie opracowano skutecznych metod wpływających na zaburzenia funkcji poznawczych występujące w różnych postaciach zwyrodnienia płatów czołowych i skroniowych. Ze względu na stwierdzane deficyty przekaźnictwa serotoninergicznego i nor-

adrenergicznego podejmuje się próby stosowania inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (np. fluoksetyny), noradrenaliny (reboksetyny) oraz trazodonu jako leków modyfikujących zaburzenia psychiczne oraz zachowanie chorych. Inhibitory cholinesterazy są nieskuteczne.

11.11. INNE POSTACIE OTĘPIEŃ

W procesie diagnostycznym warto brać pod uwagę tzw. otępienia warunkowo odwracalne, czyli teoretycznie uleczalne pod warunkiem wczesnego postawienia diagnozy i wdrożenia specyficznego leczenia (tab. 11.5). Do zespołów otępiennych dochodzi też zwykle w przebiegu chorób neurozwyrodnieniowych (innych niż AD, DLB/PDD i FTLD), wśród których wymienić należy chorobę Huntingtona, niektóre ataksje rdzeniowo-móżdżkowe, choroby prionowe, chorobę neuronu ruchowego, chorobę Steele'a–Ri-

Tabela 11.5
Otępienia warunkowo odwracalne

GRUPY CHORÓB, W PRZEBIEGU KTÓRYCH MOGĄ WYSTĄPIĆ WARUNKOWO ODWRACALNE OTĘPIENIA	PRZYKŁADY CHORÓB
Nowotwory i inne guzy mózgu	Pierwotne i przerzutowe guzy mózgu, krwiak podtwardówkowy, ropień mózgu, zespoły paraneoplastyczne
Zaburzenia metaboliczne	Choroby tarczycy, niedoczynność przysadki, choroba Cushinga, choroba Addisona, choroba Fahra, hiperkalcemia, hipo- i hipernatremia, niewydolność wątroby, niewydolność nerek
Niedobory witamin	B_1 (encefalopatia Wernickego), B_3 (pelagra), B_{12} i kwasu foliowego, złożone niedobory żywieniowe, złożone niedobory w przebiegu zaburzeń wchłaniania, złożone niedobory w przebiegu chorób pasożytniczych
Neuroinfekcje	Bakteryjne (w tym kiłowa, gruźlicza), pasożytnicze (bąblowiec), grzybicze, wirusowe (w tym limbiczne, opryszczkowe zapalenie mózgu, HIV)
Zaburzenia psychiczne	Depresja, schizofrenia i inne psychozy, zespoły katatoniczne
Zespoły autoimmunologiczne	Toczeń układowy, mieszana choroba tkanki łącznej, zapalenia naczyń (mózgowych i uogólnione, np. *panarteritis nodosa*), stwardnienie rozsiane i inne zespoły demielinizacyjne
Przewlekłe działanie toksyn	Alkohol, pestycydy, metale ciężkie (ołów, rtęć, arsen), rozpuszczalniki, niektóre leki (benzodiazepiny)
Inne	Wodogłowie normotensyjne, choroba Whipple'a, sarkoidoza, przewlekła obturacyjna choroba płuc, zespół bezdechu nocnego

chardsona–Olszewskiego (postępujące porażenie nadjądrowe) czy zwyrodnienie korowo-podstawne.

Z powodów epidemiologicznych istotne jest uwzględnianie, zwłaszcza u młodszych chorych, otępienia w przebiegu neuro-AIDS, choroby Creutzfeldta–Jakoba oraz otępienia alkoholowego.

11.11.1. OTĘPIENIE W PRZEBIEGU AIDS

Wprawdzie infekcja HIV nie dotyczy bezpośrednio neuronów, to jednak konsekwencje jej obecności prowadzą, na drodze różnych mechanizmów (zapalnych, odpowiedzi immunologicznej gospodarza, demielinizacji, odkładania się amyloidu), do nieodwracalnego uszkodzenia mózgu, a klinicznie – do zespołu otępiennego (ADC – AIDS *dementia complex*). Obraz kliniczny ADC przypomina raczej otępienia podkorowe niż chorobę Alzheimera, a objawom ze sfery poznawczej często towarzyszy parkinsonizm, zaburzenia emocjonalne i inne zaburzenia zachowania. ADC występuje głównie w schyłkowej fazie AIDS. Stosowanie wysoce aktywnej terapii antyretrowirusowej (HAART – *highly active antiretroviral therapy*), czasem nazywanej łączoną terapią antyretrowirusową (cART – *combination antiretroviral therapy*) zmniejsza zapadalność na ADC oraz łagodzi jego przebieg.

11.11.2. OTĘPIENIE W PRZEBIEGU CHOROBY CREUTZFELDTA–JAKOBA

Choroba Creutzfeldta–Jakoba (CJD – *Creutzfeldt–Jakob disease*) jest rzadką przyczyną otępień, istotną z przyczyn epidemiologicznych (każdy przypadek podlega obowiązkowemu zgłoszeniu, podejmowane są też środki ostrożności mające zapobiegać pasażowi). Typową cechą CJD jest bardzo szybki, często piorunujący przebieg otępienia (ciężkie otępienie rozwija się w ciągu kilku miesięcy). CJD występuje w czterech postaciach: sporadycznej, rodzinnej (mutacje genu dla białka prionu, PrP), jatrogennej (pasaż za pomocą narzędzi chirurgicznych) i tzw. wariantu CJD (przepasażowanie encefalopatii gąbczastej bydła na człowieka). Wariant CJD dotyczyć może pacjentów bardzo młodych i często manifestuje się w początkowym okresie choroby występowaniem objawów psychotycznych.

11.11.3. OTĘPIENIE ALKOHOLOWE

Jest to zespół kliniczny rozwijający się podstępnie u osób uzależnionych od alkoholu, którego patogeneza jest złożona i tylko częściowo dająca się wyjaśnić przewlekłym toksycznym działaniem alkoholu na mózg; inne czynniki patogenetyczne to powtarzające się urazy głowy (i ich następstwa, np. przewlekłe krwiaki podtwardówkowe),

niewydolność wątroby, przewlekłe awitaminozy (znaczny odsetek chorych z otępieniem alkoholowym ma w wywiadzie epizody encefalopatii Wernickego) oraz zmiany niedokrwienne mózgu. Zmiany, głównie podkorowe, są prawdopodobnie odpowiedzialne za obraz kliniczny narastającego zespołu amnestycznego Korsakowa, natomiast pozostałe opisane procesy patologiczne prowadzą do pełnoobjawowego, korowo-podkorowego uszkodzenia mózgu i powstania klinicznego obrazu otępienia.

11.11.3.1. INNE ZESPOŁY NEUROPSYCHIATRYCZNE ZWIĄZANE Z NADUŻYWANIEM ALKOHOLU

Kilka szczególnych zespołów klinicznych jest związanych z przewlekłym nadużywaniem alkoholu. Należą do nich: choroba Marchiafava–Bignamiego (związana z uszkodzeniem ciała modzelowatego i płatów czołowych) i encefalopatia alkoholowa Morela (rzadki, o ciężkim przebiegu zespół objawowy będący zejściem zespołu amnestycznego Korsakowa lub powtarzających się zespołów abstynencyjnych, zwłaszcza przebiegających z majaczeniem i napadami drgawkowymi). Do neurologicznych powikłań alkoholizmu zalicza się alkoholowy zanik móżdżku, polineuropatię alkoholową, miopatię alkoholową oraz zespół Adamsa–Victora–Mancalla (mielinoza środkowa mostu; zespół nieswoisty dla alkoholizmu, związany ze zbyt szybkim wyrównywaniem niedoborów sodu).

11.12. ORGANICZNE ZABURZENIA PSYCHICZNE (ZABURZENIA PSYCHICZNE WYWOŁANE CHOROBĄ SOMATYCZNĄ)

Obecność organicznego zaburzenia psychicznego (a więc wynikającego z uszkodzenia mózgu w przebiegu choroby układu nerwowego lub choroby systemowej działającej niekorzystnie na mózg) można podejrzewać, gdy spełnione są następujące warunki:

1. Stwierdza się obecność choroby ośrodkowego układu nerwowego lub choroby systemowej, o której wiadomo, że może wywoływać dane zaburzenia.
2. Stwierdza się związek (przynajmniej czasowy) między wystąpieniem tej choroby (lub jej nasileniem) i/lub jej biologicznymi markerami a pojawieniem się zaburzenia psychicznego.
3. Skuteczne leczenie choroby zmniejsza lub likwiduje objawy zaburzenia psychicznego.

Diagnozy organicznego zaburzenia psychicznego nie stawia się, jeśli stwierdzane objawy pozwalają na postawienie diagnozy otępienia lub jeśli występują one wyłącznie w przebiegu zaburzeń świadomości. Diagnoza ta nie obejmuje również stanów będących przejawem psychologicznej reakcji na rozpoznanie poważnej, przewlekłej lub niepewnej rokowniczo choroby (wówczas rozpoznaje się zaburzenia adaptacyjne).

Pospolitym błędem jest stawianie diagnozy organicznych zaburzeń wyłącznie na podstawie wyników badań dodatkowych. Nie upoważnia do postawienia takiej diagnozy patologiczny zapis EEG, stwierdzenie obecności zmian zanikowych w badaniu neuroobrazowym lub patologiczny wynik „organicznych" testów psychologicznych.

Jak wspomniano wyżej, „organiczne" mogą być bardzo różne zaburzenia psychiczne, najczęściej stwierdza się organiczne zaburzenia osobowości, organiczne zaburzenia afektywne (najczęściej depresyjne) oraz organiczne zaburzenia psychotyczne (zespoły urojeniowe, halucynoza).

11.12.1. ORGANICZNE ZABURZENIA OSOBOWOŚCI (DAWNIEJ CHARAKTEROPATIA)

Pojawienie się nowych cech osobowości u osoby o dotąd stabilnych wzorcach zachowań determinujących relacje z otoczeniem, zwłaszcza pojawienie się w kontekście choroby oddziałującej niekorzystnie na mózg, może sugerować specyficzne uszkodzenie mózgu. Organiczne zaburzenia osobowości najczęściej występują wtedy, gdy uszkodzeniu ulegają płaty czołowe mózgu i/lub połączenia podkorowo-czołowe. Zmiana osobowości może być: wczesną manifestacją kliniczną procesów neurodegeneracyjnych (takich jak choroba Parkinsona, Huntingtona, Alzheimera czy FTLD), związana z przewlekłą chorobą mózgu (padaczka, proces rozrostowy OUN, przewlekłe uszkodzenie naczyniowe) lub następstwem ostrego uszkodzenia mózgu w przebiegu udaru lub urazu głowy. Typowe zmiany osobowości w przebiegu zaburzeń organicznych obejmują zaburzenia kontroli impulsów, odhamowanie afektywne (drażliwość, stany dysforyczne), agresywność, wycofanie i apatię; w rzadszych przypadkach mogą rozwijać się cechy typowe dla poszczególnych postaci (nieorganicznych) zaburzeń osobowości, zwłaszcza antysocjalnej, paranoicznej, bierno-zależnej i lękliwej.

11.12.2. ORGANICZNE ZABURZENIA NASTROJU

Depresja jest bez wątpienia najczęstszą postacią organicznych zaburzeń psychicznych. Przyjmuje ona często postać depresji uporczywej (zbliżonej do dystymii), o niezbyt dużym nasileniu i opornej na standardowe metody leczenia. Obraz kliniczny jest często odmienny od typowego dla depresji endogennej; nierzadko spotyka się postać z dominującym zespołem anhedonia-apatia oraz uporczywym spadkiem napędu, a w zakresie nastroju typowa depresja może być zastąpiona chwiejnością, lepkością i nietrzymaniem afektu. Nierzadko spotyka się obrazy mieszane, depresyjno-lękowe lub depresyjno-hipochondryczne, a także zbliżone obrazem do epizodów mieszanych choroby dwubiegunowej. Organiczne zaburzenia nastroju spotyka się w chorobach ośrodkowego układu nerwowego (padaczka, uraz głowy, neuroinfekcje, stwardnienie rozsiane, choroba

Parkinsona, udar), endokrynopatiach (cukrzyca, choroba Addisona, choroba Cushinga, nadczynność przytarczyc, hiperprolaktynemia, niedoczynność przysadki, nadczynność i niedoczynność tarczycy, guz chromochłonny) oraz w wielu chorobach systemowych (niedokrwistość, nowotwory, przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma, mononukleoza zakaźna, zapalne choroby jelit, choroba niedokrwienna serca, niewydolność krążenia, reumatoidalne zapalenie stawów). Rozpoznanie depresji organicznej jest często nadużywane, zwłaszcza u trudnych do leczenia pacjentów w wieku podeszłym, co może prowadzić do zaniechania stosowania niektórych form terapii (np. oddziaływań psychologicznych) czy wręcz nihilizmu terapeutycznego.

11.12.3. ORGANICZNE ZABURZENIA PSYCHOTYCZNE

Stany te wymagają szczególnie często różnicowania z majaczeniem, psychozami w otępieniu oraz psychozami w następstwie stosowania leków. Nawet po wykluczeniu powyższych spotykane są relatywnie często (tab. 11.6).

Tabela 11.6
Organiczne zaburzenia psychotyczne

DOMINUJĄCE OBJAWY W OBRAZIE KLINICZNYM		PRZYKŁADY CHORÓB I ZESPOŁÓW OBJAWOWYCH
Halucynacje	Wzrokowe	Zespół Charlesa Bonneta, udar pnia mózgu, padaczka, migrena, stwardnienie rozsiane i zapalenie nerwu wzrokowego, narkolepsja, uszkodzenie wzroku, choroba Parkinsona, deprywacja sensoryczna, zaburzenia przysenne
	Z innych modalności	Guz mózgu, padaczka, głuchota, uszkodzenia drogi węchowej, migrena, stwardnienie rozsiane, udar w płacie skroniowym
Urojenia	Psychoza afektywna	AIDS, choroba Cushinga, uraz głowy, stwardnienie rozsiane, udar, padaczka (zwłaszcza „skroniowa")
	Psychoza schizofrenopodobna	Padaczka, uraz głowy, choroba Huntingtona, stwardnienie rozsiane, udar, wariant choroby Creutzfeldta–Jakoba, guz płata skroniowego

11.12.3.1. POSTĘPOWANIE W ORGANICZNYCH ZABURZENIACH PSYCHICZNYCH

Podstawową zasadą postępowania jest, jeśli to możliwe, zastosowanie leczenia przyczynowego. Opanowanie takich stanów, jak zaburzenia hormonalne, niedobory witaminowe czy niedokrwistość, może być wystarczających działaniem, a stosowanie leków

psychotropowych – zbędne. W niektórych przypadkach pomocne może być zmodyfikowanie leczenia choroby podstawowej (np. odstawienie agonistów receptora dopaminowego w przypadku psychozy w przebiegu choroby Parkinsona). W przypadkach nieodwracalnych stosuje się farmakoterapię objawową zgodną z obrazem klinicznym. Warto podkreślić, że chorzy z organicznymi zaburzeniami psychicznymi ze względu na wyższe ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych często wymagają zredukowania dawek leków.

11.12.4. ZABURZENIA PSYCHICZNE POLEKOWE

Niektórzy autorzy zaliczają do organicznych zaburzeń psychicznych także te zaburzenia, które wywołane są stosowaniem leków lub narkotyków. Jest to niezgodne z obecną klasyfikacją chorób ICD. Zaburzenia polekowe i związane z przyjmowaniem narkotyków są omówione w rozdziałach poświęconych zaburzeniom psychicznym w chorobach somatycznych oraz uzależnieniom.

PIŚMIENNICTWO

1. Bertelson J.A., Ajtai B. Neuroimaging of dementia. Neurol. Clin. 2014; 32(1): 59–93.
2. Cummings J.L. The Neuropsychiatry of Alzheimer's disease and related dementias. Martin Dunitz Ltd., London 2003.
3. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. „Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J. Psychiatr. Res. 1975; 12(3): 189–198.
4. Ihl R., Frölich L., Winblad B., Schneider L. i wsp. WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Alzheimer's Disease and other Dementias. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias. World J. Biol. Psychiatry. 2011; 12(1): 2–32.
5. Kosaka K. Latest concept of Lewy body disease. Psychiatry Clin. Neurosci. 2014; 68(6): 391–394.
6. Lewczuk P., Mroczko B., Fagan A., Kornhuber J. Biomarkers of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A current perspective. Adv. Med. Sci. 2014; 60(1): 76–82.
7. Liberski P.P., Wszołek Z. Otępienia czołowo-skroniowe. Czelej, Lublin 2005.
8. Miller B.L., Boeve B.F. The Behavioral neurology of dementia. Cambridge University Press, New York 2009.
9. Molano J.R. Dementia with Lewy bodies. Semin. Neurol. 2013; 33(4): 330–335.
10. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V. i wsp. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J. Am. Geriatr. Soc. 2005; 53(4): 695–699.
11. Neurobiology of dementia. Int. Rev. Neurobiol. vol. 84. Elsevier Inc, New York, San Diego, London 2009.
12. Prince M., Bryce R., Albanese E. i wsp. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. Alzheimer's Dement. 2013; 9(1): 63–75.
13. Sobów T. Farmakoterapia dysfunkcji poznawczych w chorobie Alzheimera: obecne strategie i terapie eksperymentalne. Aktualn. Neurol. 2013; 13(4): 287–294.

14. Sunderland T., Hill J.L., Mellow A.M. i wsp. Clock drawing in Alzheimer's disease: A novel measure of dementia severity. J. Am. Geriatr. Soc. 1989; 37(8): 725–729.
15. Szczudlik A. i wsp. Diagnostyka i leczenie otępień. Rekomendacje zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego. Medisfera, Warszawa 2012.
16. Wahlund L.O., Erkinjuntti T., Gauthier S. Vascular cognitive impairment in clinical practice. Cambridge University Press, New York 2009.